

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pifeltro 100 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg doraviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 222 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea 19,00 mm x 9,50 mm tabletti, jossa on toisella puolella yhtiön logo ja merkintä 700 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pifeltro on tarkoitettu HIV-1-infektion hoitoon yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa aikuisille, joilla ei havaita eikä ole aikaisemmin havaittu viitteitä resistenssistä NNRTI-ryhmän lääkkeitä vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

Suosittelun annostus on yksi 100 mg:n tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Annoksen säätäminen

Jos Pifeltro-valmistetta käytetään yhdessä rifabutiinin kanssa, yksi 100 mg:n Pifeltro-tabletti on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.5).

Doraviriinin käyttöä samanaikaisesti muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole arvioitu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. dabrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tiordatsiinin, nafsilliinin, modafiniilin, telotrastaattityylin) kanssa voida välttää, yksi 100 mg:n Pifeltro-tabletti on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Jos annos on unohtunut

Jos Pifeltro-annoksen unohtuminen huomataan 12 tunnin kuluessa sen tavanomaisesta ottoajankohdasta, potilaan on otettava annos mahdollisimman pian ja palattava sen jälkeen normaaliin aikatauluun. Jos annoksen normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, potilaan on jätettävä unohtunut annos väliin ja otettava seuraava annos normaalin aikataulun mukaan. Potilas ei saa ottaa kahta annosta samanaikaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Doraviriiniannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Doraviriiniannostusta ei tarvitse muuttaa lievässä, kohtalaisessa eikä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Doraviriinia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden eikä dialyysipotilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta ei vaadi doraviriiniannoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa. Ei tiedetä, suurentaako vaikea maksan vajaatoiminta doraviriinialtistusta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriinia annetaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Doraviriinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Pifeltro otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisena (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö sytokromi P450 (CYP) 3A -entsyymien voimakkaiden induktoreiden kanssa ei ole sallittua, sillä plasman doraviriinipitoisuus saattaa pienentyä huomattavasti, mikä voi heikentää Pifeltro-valmisteen tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi:

- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini, rifapentiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- mitotaani
- entsalutamidi
- lumakaftori.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu vähentävän olennaisesti sukupuoliteitse tapahtuvan HIV-1-tartunnan riskiä. Tartunnan riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot ja doraviriinin käyttö

Doraviriinia ei ole tutkittu potilailla, joiden aikaisempi hoito jollakin muulla antiretroviruslääkkeellä on todettu virologisesti tehottomaksi. Seulonnassa todetut NNRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot

olivat poissulkukriteerejä vaiheen 2b/3 tutkimuksissa. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääketeräkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa (ks. kohta 5.1). Kliinistä näyttöä ei ole riittävästi, jotta doraviriinia voitaisiin suositella HIV-1-potilaille, joilla on havaittu viitteitä resistenssistä NNRTI-ryhmän lääkkeitä vastaan.

Käyttö CYP3A:n induktoreiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä doraviriinia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää doraviriinialtistusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu immuunireaktivaatio-oireyhtymää. Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon alkuvaiheessa potilaille, joiden immuunijärjestelmä vastaa hoitoon, voi kehittyä tulehdusreaktio oireettomia tai piileviä opportunistisia infektioita vastaan (esimerkiksi *Mycobacterium avium* -infektio, sytomegalovirusinfektio, *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume [PCP] tai tuberkuloosi), joka saattaa vaatia lisätutkimuksia ja hoitoa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia, polymyosiittia ja Guillain-Barrén oireyhtymää), mutta niiden ilmaantumisaikajankohda vaihtelee enemmän ja ne voivat ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon alkamisesta.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset doraviriiniin

Doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymien välityksellä, ja lääkevalmisteet, jotka indusoivat tai estävät CYP3A-entsyymien toimintaa, vaikuttavat todennäköisesti doraviriinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2). Doraviriinia ei saa käyttää yhdessä CYP3A-entsyymien voimakkaiden induktoreiden kanssa, sillä seurauksena voi olla plasman doraviriinipitoisuuksien huomattava pieneneminen, mikä voi heikentää doraviriinin tehoa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Samanaikainen käyttö CYP3A:n kohtalaisen induktorin, rifabutiinin, kanssa pienensi doraviriinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1). Jos doraviriinia annetaan yhdessä rifabutiinin kanssa, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (annokset on otettava noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.2).

Doraviriinin samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole tutkittu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. debrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tioridatsiinin, nafsilliinin, modafiniilin, telotrastaattetyylin) kanssa voida välttää, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (annokset on otettava noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.2).

Doraviriinin käyttö CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa plasman doraviriinipitoisuuden suurenemiseen. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, kun doraviriinia käytetään CYP3A:n estäjien kanssa.

Doraviriinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Doraviriinilla ei 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta niiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa, joiden imeytyminen ja/tai eliminoituminen tapahtuu kuljettajaproteiinien avulla tai jotka metaboloituvat CYP-entsyymien välityksellä.

Doraviriinin ja CYP3A:n herkän substraatin, midatsolaamin, yhteiskäyttö pienensi kuitenkin midatsolaamialtistusta 18 %, mikä viittaa siihen, että doraviriini saattaa olla CYP3A:n heikko induktori. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriinia annetaan yhdessä CYP3A:n herkkien substraattien kanssa, joilla on myös kapea terapeuttinen pitoisuusalue (tällaisia ovat esimerkiksi takrolimuusi ja sirolimuusi).

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukkoon 1 on kerätty varmistettuja ja muita mahdollisia doraviriinin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, mutta luettelo ei ole täydellinen (suureneminen on merkitty ↑, pieneneminen on merkitty ↓ ja ei muutosta on merkitty ↔).

Taulukko 1: Doraviriinin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Liikahappoisuutta vähentävät lääkkeet		
antacidit (alumiini- ja magnesiumhydroksidi, oraalisuspensio) (20 ml kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 1,01 (0,92–1,11) C _{max} 0,86 (0,74–1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,83 (0,76–0,91) C _{max} 0,88 (0,76–1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77–0,92)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
omepratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät		
lisinopriili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ lisinopriili	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Antiandrogenit		
entsalutamidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometrinen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Antibiootit		
nafsilliini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Epilepsialääkkeet		
karbamatsipiini okskarbatsepiini fenobarbitaali fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Diabeteslääkkeet		
metformiini (1000 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ metformiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C _{max} 0,94 (0,86–1,03)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kanagliflotsiini liraglutidi sitagliptiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ kanagliflotsiini ↔ liraglutidi ↔ sitagliptiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ripulilääkkeet		
telotristaattietyyli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Kihtilääkkeet ja virtsahapon eritystä lisäävät lääkeaineet		
lesinuradi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini kerta-annoksena (600 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta- annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,91 (0,78–1,06) C _{max} 1,40 (1,21–1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80–1,01)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Rifampisiini toistuvina annoksina (600 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta- annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,12 (0,10–0,15) C _{max} 0,43 (0,35–0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02–0,04) (CYP3A:n induktio)	

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,50 (0,45–0,55) C _{max} 0,99 (0,85–1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28–0,35) (CYP3A:n induktio)	Jos doraviriinia annetaan yhdessä rifabutiinin kanssa, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Syöpälääkkeet		
mitotaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Psykoosilääkkeet		
tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Atsolirakenteiset sienilääkkeet		
ketokonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 3,06 (2,85–3,29) C _{max} 1,25 (1,05–1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54–2,98) (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
flukonatsoli itrakonatsoli posakonatsoli vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A4:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Kalsiuminestäjät		
diltiatseemi verapamiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suosituksset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Kystisen fibroosin hoitoon tarkoitetut lääkkeet		
lumakaftori	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Endoteliinireseptorin salpaajat		
bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
C-hepatiittilääkkeet		
elbasviiri + gratsopreviiri (50 mg elbasviiria kerran vuorokaudessa + 200 mg gratsopreviiria kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↑ doraviriini AUC 1,56 (1,45–1,68) C _{max} 1,41 (1,25–1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45–1,79) (CYP3A:n esto) ↔ elbasviiri AUC 0,96 (0,90–1,02) C _{max} 0,96 (0,91–1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89–1,04) ↔ gratsopreviiri AUC 1,07 (0,94–1,23) C _{max} 1,22 (1,01–1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83–0,96)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ledipasviiri + sofosbuviiri (90 mg ledipasviiria kerta-annoksena + 400 mg sofosbuviiria kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 1,15 (1,07–1,24) C _{max} 1,11 (0,97–1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13–1,36) ↔ ledipasviiri AUC 0,92 (0,80–1,06) C _{max} 0,91 (0,80–1,02) ↔ sofosbuviiri AUC 1,04 (0,91–1,18) C _{max} 0,89 (0,79–1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98–1,09) C _{max} 1,03 (0,97–1,09)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
sofosbuviiri/velpatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suosituksot samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
sofosbuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
daklatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri +/- ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (Ritonaviirista johtuva CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
dasabuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
glekapreviiri, pibrentasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ribaviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
HIV-lääkkeet		
Fuusionestäjät ja kemokiinireseptorin salpaajat		
enfuvirtidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ enfuvirtidi	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
maraviroki	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ maraviroki	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Proteaasineistäjät		
ritonaviirilla [†] tehostetut proteaasineistäjät (atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ tehosteaineen kanssa annetut proteaasineistäjät	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kobisistaatilla tehostetut proteaasineistäjät (darunaviiri, atatsanaviiri)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ tehosteaineen kanssa annetut proteaasineistäjät	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Integraasineistäjät		
dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ doraviriini AUC 1,00 (0,89–1,12) C _{max} 1,06 (0,88–1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88–1,09) ↑ dolutegraviiri AUC 1,36 (1,15–1,62) C _{max} 1,43 (1,20–1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06–1,53) (BCRP:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ raltegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ritonaviirilla [†] tehostettu elvitegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ elvitegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ elvitegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät		
tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,95 (0,80–1,12) C _{max} 0,80 (0,64–1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
lamivudiini + tenofoviiridisoproksiili (300 mg lamivudiinia kerta-annoksena + 245 mg tenofoviiridisoproksiilia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,96 (0,87–1,06) C _{max} 0,97 (0,88–1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83–1,06) ↔ lamivudiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C _{max} 0,92 (0,81–1,05) ↔ tenofoviiri AUC 1,11 (0,97–1,28) C _{max} 1,17 (0,96–1,42)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ abakaviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ emtrisitabiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
tenofoviirialafenamidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ tenofoviirialafenamidi	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
takrolimuusi sirolimuusi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↓ takrolimuusi, sirolimuusi (CYP3A:n induktio)	Veren takrolimuusi- ja sirolimuusipitoisuuksia on seurattava, sillä näiden lääkeaineiden annosta voi olla tarpeen muuttaa.
Kinaasimestäjät		

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
dabrafenibi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Opioidianalgeetit		
metadoni 20–200 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisenä annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	↓ doraviriini AUC 0,74 (0,61–0,90) C _{max} 0,76 (0,63–0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63–1,03) ↔ R-metadoni AUC 0,95 (0,90–1,01) C _{max} 0,98 (0,93–1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88–1,03) ↔ S-metadoni AUC 0,98 (0,90–1,06) C _{max} 0,97 (0,91–1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86–1,10)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
buprenorfiini naloksoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ buprenorfiini ↔ naloksoni	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ehkäisytabletit		
0,03 mg etinyyliestradiolia / 0,15 mg levonorgestreelia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	↔ etinyyliestradioli AUC 0,98 (0,94–1,03) C _{max} 0,83 (0,80–0,87) ↑ levonorgestreeli AUC 1,21 (1,14–1,28) C _{max} 0,96 (0,88–1,05)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
norgestimaatti/etinyyliestradioli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ norgestimaatti / etinyyliestradioli	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Farmakokineettiset tehostajat		
ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa doraviriini 50 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 3,54 (3,04–4,11) C _{max} 1,31 (1,17–1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33–3,62) (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
kobisistaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet		
modafiiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet		
midatsolaami (2 mg kerta-annoksena, doraviriini 120 mg kerran vuorokaudessa)	↓ midatsolaami AUC 0,82 (0,70–0,97) C _{max} 1,02 (0,81–1,28)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Statiinit		
atorvastatiini (20 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ atorvastatiini AUC 0,98 (0,90–1,06) C _{max} 0,67 (0,52–0,85)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
rosuvastatiini simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ rosuvastatiini ↔ simvastatiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
↑ = suurenee, ↓ = pienenee, ↔ = ei muutosta CI = luottamusväli *AUC _{0-∞} kerta-annoksena annettaessa, AUC ₀₋₂₄ kerran vuorokaudessa annettaessa. † Yhteisvaikutusta arvioitiin vain ritonaviirin osalta.		

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja doraviriinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri

Raskauden aikana antiretroviruslääkkeille altistuneiden äitien ja lasten voinnin seuraamista varten on perustettu antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Lääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan potilaat tähän rekisteriin.

Doraviriinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi doraviriinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö doraviriini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet doraviriinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Pifeltro-valmistetta saavia äitejä on kehoitettava välttämään imettämistä, koska HIV-1-virus saattaa tarttua rintamaitoa saavaan imeväiseen ja imeväiselle voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja doraviriinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Doraviriinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen eläinkokeissa, joissa doraviriinialtistus oli suurempi kuin suositellun kliinisen annoksen aikaansaama altistus ihmisillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pifeltro-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että doraviriinihoidon aikana on esiintynyt väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joiden katsottiin olevan mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä doraviriinihoitoon, olivat pahoinvointi (6 %) ja päänsärky (5 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joilla epäiltiin olevan (vähintään mahdollinen) yhteys hoitoon, on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydenluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) tai harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Taulukko 2: Tiivistelmä yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa käytettyyn doraviriiniin liitetyistä haittavaikutuksista

Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	
Melko harvinainen	märkärakkulainen ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	hypomagnesemia, hypofosfatemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	poikkeavat unet, unettomuus, painajaisuni, masennus ¹
Melko harvinainen	ahdistuneisuus ² , ärtyisyys, aggressiivisuus, aistiharha, sopeutumishäiriö, sekavuustila, mielialan muutos, unissakävely, itsemurha-ajatukset
Hermosto	
Yleinen	päänsärky, huimaus, uneliaisuus
Melko harvinainen	tarkkaavaisuuden häiriö, muistin heikkeneminen, hypertonia, parestesiat, huono unen laatu

Yleisyys	Haittavaikutukset
Verisuonisto	
Melko harvinainen	hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	hengenahdistus, nielurisojen liikakasvu
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu ³ , oksentelu
Melko harvinainen	ummetus, ilmavaivat, vatsavaivat ⁴ , vatsan pingotus, ruoansulatushäiriöt, pehmeät ulosteet ⁵ , ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö ⁶ , ulostamispakko
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	ihottuma ⁷
Melko harvinainen	kutina, allerginen ihottuma, ruusufinni
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	lihäs- ja luustokipu, lihassärky, nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	akuutti munuaisvaurio, munuaisten toimintahäiriö, virtsakivi, munuaiskivitauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsytys
Melko harvinainen	voimattomuus, rintakipu, yleinen huonovointisuus, vilunväristykset, kipu, jano
Tutkimukset	
Melko harvinainen	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut amylaasiarvo, alentunut hemoglobiiniarvo, kohonnut veren kreatiiniakinaasiarvo
¹ masennus kattaa seuraavat tilat: masennus, masentunut mieliala, vaikea-asteinen masennus ja pitkäaikainen masennushäiriö ² ahdistuneisuus kattaa seuraavat tilat: ahdistuneisuus ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ³ vatsakipu kattaa seuraavat tilat: vatsakipu ja ylävatsakipu ⁴ vatsavaivat kattaa seuraavat tilat: vatsavaivat ja ylävatsavaivat ⁵ pehmeät ulosteet kattaa seuraavat tilat: pehmeät ulosteet ja poikkeavat ulosteet ⁶ ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö kattaa seuraavat tilat: ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö ja tiheä ulostaminen ⁷ ihottuma kattaa seuraavat tilat: ihottuma, makulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma ja nokkosihottuma	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mahdollisista doraviriinin yliannostukseen liittyvistä akuuteista oireista ja löydöksistä ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AG06

Vaikutusmekanismi

Doraviriini on pyridonirakenteinen ei-nukleosidinen HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Se estää ei-kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) toimintaa ja estää näin HIV-1:n replikaation. Doraviriini ei estä ihmisen solujen DNA-polymeraaseja α , β , eikä mitokondrioiden DNA-polymeraasia γ .

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Doraviriinin EC_{50} -arvo oli $12,0 \pm 4,4$ nM HIV-1:n villin tyypin laboriokantoja vastaan, kun sitä testattiin sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa MT4-GFP-reportterisoluja käyttäen. Doraviriini tehosi laajaan valikoimaan primaarisia HIV-1-isolaatteja (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), ja EC_{50} -arvot sijoittuivat välille 1,2–10,0 nM.

Antiviraalinen teho muihin HIV-lääkkeisiin yhdistettynä

Doraviriinilla ei ollut antagonistista antiviraalista vaikutusta, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI-lääkkeiden delavirdiinin, efavirentsin, etraviriinin, nevirapiinin tai rilpiviriinin, NRTI-lääkkeiden abakaviirin, didanosinin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviiridisoproksiilin tai tsidovudiinin, proteaasimestäjien darunaviirin tai indinaviirin, fuusionestäjän enfuvirtidin, kemokiinireseptorin salpaajan maravirokin tai integraasimestäjän raltegraviirin kanssa.

Resistenssi

Soluviljelmässä

Soluviljelmässä, joka aloitettiin eri lähteistä peräisin olevilla ja eri alatyyppeihin kuuluvilla villin tyypin HIV-1-kannoilla, valikoitui doraviriinille resistenttejä kantoja ja myös NNRTI-lääkkeille resistenttejä HIV-1-kantoja. Havaittuja ilmaantuneita aminohapposubstituutioita käänteiskopioijaentsyymissä olivat: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, Y318F. Yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (K103N, Y181C) ei valikoitunut *in vitro* -tutkimuksessa. V106A (kerrannaismuutos noin 19) oli ensimmäinen ilmaantunut substituutio alatyypin B viruksessa ja V106A tai M alatyypien A ja C viruksissa. Myöhemmin V106-substituution lisäksi ilmaantui F227(L/C/V) tai L234I (kaksoismutantteja, joihin liittynyt kerrannaismuutos oli > 100).

Kliinisissä tutkimuksissa

Vaiheen 3 tutkimuksissa, DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD, joihin osallistui aiemmin hoitamattomia potilaita (n = 747), poissulkukriteereihin kuuluivat seuraavat NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Seuraava *de novo* -resistenssi todettiin resistenssianalyysin alaryhmässä (potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä oli yli 400 kopiota/ml, kun hoito todettiin virologisesti tehottomaksi tai kun potilaat keskeyttivät hoidon ennen aikaisesti, ja joiden resistenssitiedot olivat käytettävissä).

Taulukko 3. Resistenssin kehittyminen potilailla, joilla hoito oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi, ja hoidon varhaisessa vaiheessa keskeyttäneillä potilailla

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR (383)	DRV+r	DOR/TDF/3TC	EFV/TDF/FTC

	+ NRTI- lääkkeet*	(383) + NRTI- lääkkeet*	(364)	(364)
Suotuisa genotyyppi, n	9	10	22	23
Doraviriiniresistenssiin liittyvä mutaatio (RAM DOR)/ vertailuryhmä, n	1/9 (DOR)	0/10 (DRV)	6/22 (DOR)	12/23 (EFV)
NRTI-resistenssiin liittyvä mutaatio, n	1**/9	0/10	6/22	5/23
<p>*Doraviriinihoitohaarassa (DOR) käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (333) tai ABC/3TC (50); DRV+r-hoitohaarassa käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (335) tai ABC/3TC (48) **Potilas sai FTC/TDF-yhdistelmää ABC = abakaviiri, FTC = emtrisitabiini, DRV = darunaviiri, r = ritonaviiri, RAM = resistenssiin liittyvä mutaatio</p>				

Ilmaantuneisiin doraviriiniresistenssiin liittyneisiin substituutioihin RT-entsyymissä kuului yksi tai useampia seuraavista: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ja Y318Y/F.

Abakaviiri, lamivudiini, emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili

Yhdistetyssä analyysissä doraviriinia ja muita NRTI-lääkkeitä (abakaviiria, lamivudiinia, emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) saaneista potilaista, jotka eivät olleet aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä, tehtiin genotyypin määrittäminen kaikkien niiden potilaiden plasman HIV-1-isolaateista, joiden HIV-1-RNA-määrä oli suurempi kuin 400 kopiota/ml, kun hoito todettiin virologisesti tehottomaksi, tai viikolla 48 tai kun tutkimuslääkitys keskeytettiin. Genotyypinen resistenssi kehittyi kahdeksalle arvioitavissa olevalle potilaalle. Ilmaantuneet resistenssiin liittyvät substituutiot olivat RT M41L (n=1), K65R (n=2) ja M184V/I (n=5).

Ristiresistenssi

Doraviriinia on tutkittu pienessä NNRTI-resistenttien potilaiden ryhmässä (K103N n=7, G190A n=1). Kaikkien potilaiden virusmäärä laski tasolle < 40 kopiota/ml viikkoon 48 mennessä. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääkeherkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa.

HIV-1:n laboratorioskannoissa, joissa on yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, K103N, Y181C, tai K103N/Y181C-substituutioita RT-entsyymissä, herkkyys doraviriinille on heikentynyt alle 3-kertaisesti villin tyypin virukseen verrattuna arvioituna sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa. *In vitro* -tutkimuksissa doraviriini kykeni estämään NNRTI-resistenssiin liittyviä substituutioita K103N, Y181C ja G190A kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Herkkyyttä doraviriinille arvioitiin 10-prosenttisessa nautaan sikiön seerumissa (*foetal bovine serum*, FBS) 96 erilaisen kliinisen isolaatin kokoelmassa, jossa oli NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. Kliinisissä isolaateissa, joissa oli Y188L-substituutio tai V106-substituutioita yhdistyneenä A98G-, H221Y-, P225H-, F227C- tai Y318F-substituutioon, herkkyys doraviriinille oli heikentynyt yli satakertaisesti. Muiden varmistettujen NNRTI-resistenssiin liittyvien substituutioiden aikaansaama kerrannaismuutos oli 5–10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Ei tiedetä, onko herkkyuden 5–10-kertaisella heikkenemisellä kliinistä merkitystä.

Hoidon aikana ilmaantuneet doraviriiniresistenssiin liittyvät substituutiot saattavat aiheuttaa ristiresistenssiä efavirensiä, rilpiviriiniä, nevirapiinia ja etraviriinia vastaan. Keskeisissä tutkimuksissa yhteensä seitsemälle potilaalle kehittyi voimakas doraviriiniresistenssi, ja heistä kuudella oli fenotyypinen resistenssi efavirensiä ja nevirapiinia ja kolmella rilpiviriiniä vastaan ja kahdella osittainen resistenssi etraviriiniä vastaan Monogram Phenosense -analyysin perusteella.

Kliiniset kokemukset

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

Doraviriinin teho perustuu kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, vaikuttavalla vertailuaineella tehdyn kolmannen vaiheen monikeskustutkimuksen (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) 96 viikon tulosten analyysiin HIV-1-infektioituneista potilaista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkkeitä (n = 1494). NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot (ks. kohta Resistenssi) kuuluivat tutkimusten poissulkukriteereihin.

DRIVE-FORWARD-tutkimuksessa satunnaistettiin 766 tutkittavaa, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriinia 100 mg tai darunaviiria + ritonaviiria 800 + 100 mg kerran vuorokaudessa, ja näitä kumpaakin annettiin yhdessä emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän (FTC/TDF) tai abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmän (ABC/3TC) kanssa tutkijan valinnan mukaan. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta), 86 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli yli 200 solua/mm³, 84 % oli miehiä, 27 % oli muita kuin valkoihoisia, 4 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B ja/tai hepatiitti C -infektio, 10 %:lla oli todettu AIDS, 20 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli yli 100 000 kopiota/ml, 13 % sai ABC/3TC-hoitoa ja 87 % sai FTC/TDF-hoitoa. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

DRIVE-AHEAD-tutkimuksessa satunnaistettiin 728 potilasta, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) -yhdistelmää tai efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (EFV/FTC/TDF) -yhdistelmää kerran vuorokaudessa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli 18–70 vuotta), 85 % oli miehiä, 52 % oli muita kuin valkoihoisia, 3 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B tai hepatiitti C -infektio, 14 %:lla oli todettu AIDS, 21 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli > 100 000 kopiota/ml ja 12 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli < 200 solua/mm³. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

Taulukossa 4 ovat viikon 48 ja viikon 96 tulokset DRIVE-FORWARD- ja DRIVE-AHEAD-tutkimuksista. Doraviriinipohjaisten hoito-ohjelmien teho oli yhdenmukainen kaikissa demografisissa ja lähtötilanteen ennustetekijöiden mukaisissa ryhmissä.

Taulukko 4: Tehoa osoittava vaste (< 40 kopiota/ml, Snapshot-menettely) keskeisissä tutkimuksissa

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI-lääkettä (383)	DRV+r + 2 NRTI-lääkettä (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Viikko 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Ero (95 % CI)	4,2 % (-1,4%, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Viikko 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Ero (95 % CI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Viikon 48 tulos (< 40 kopiota/ml) lähtötilanteen tekijöiden mukaan				
HIV-1-RNA-määrä, kopiota/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4-solujen määrä, solua/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
NRTI-peruslääkehoito				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Virusen alatyypit				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
muu kuin B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
CD4-solumäärän muutos lähtötasosta, keskiarvo				
Viikko 48	193	186	198	188
Viikko 96	224	207	238	223

* Viikon 96 analyysistä suljettiin pois tietyt potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä puuttui.

P007 oli vaiheen 2b tutkimus, jossa oli mukana aikuisia HIV-1-infektioituneita potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkkeitä (n = 340).

Osassa I potilaat satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat yhtä neljästä doraviriiniannoksesta tai efavirentsiä, kumpaakin yhdessä FTC/TDF-yhdistelmän kanssa. Viikon 24 jälkeen kaikki doraviriiniryhmään satunnaistetut potilaat siirtyivät (tai jäivät) ryhmään, joka sai doraviriinia 100 mg. Osassa II lisä potilaita satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat joko doraviriinia 100 mg tai efavirentsiä, kumpaakin yhdessä FTC/TDF-yhdistelmän kanssa. Tutkimuksen molemmissa osissa doraviriinia ja efavirentsiä annettiin sokkoutettuna ja FTC/TDF-yhdistelmää avoimena hoitona.

Taulukko 5: Tehoa osoittava vaste viikolla 24 (FDA:n Snapshot-menettely)

	Doraviriini 25 mg (N=40) n (%)	Doraviriini 50 mg (N=43) n (%)	Doraviriini 100 mg (N=42) n (%)	Doraviriini 200 mg (N=41) n (%)	Efavirentsi 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Hoitojen välinen ero[†] (95 % CI)^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötasosta (solua/mm³)^{**}	154	113	134	141	121
[†] Positiivinen luku osoittaa doraviriinin paremmuuden efavirentsiin verrattuna. ^{††} 95 %:n luottamusvälit (CI) laskettiin Miittisen ja Nurmisen menetelmällä, jossa paino on suhteessa kunkin ositteen kokoon (seulonnessa HBV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml tai ≤ 100 000 kopiota/ml) ^{**} Puuttuvien tietojen käsittely: Havaittu hoitotehon puuttuminen -menettely. Lähtötilanteen CD4-solumäärä siirrettiin eteenpäin niiden potilaiden osalta, jotka keskeyttivät tutkimushoidon hoitotehon puuttumisen vuoksi. Huom: Sekä doraviriini että efavirentsi annettiin yhdessä emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin (FTC/TDF) kanssa.					

Haittavaikutuksista johtunut hoidon keskeyttäminen

Yhdistetty analyysi aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtyjen kahden tutkimuksen (P007 ja DRIVE-AHEAD) tuloksista osoittaa, että viikkoon 48 mennessä haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli pienempi yhdistetyissä doraviriinia (100 mg) saaneissa ryhmissä (2,8 %) kuin yhdistetyssä efavirentsiyryhmässä (6,1 %) (hoitojen välinen ero -3,4 %, p-arvo 0,012).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset doraviriinin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV-1:n) aiheuttamassa infektiossa pediatrisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnettyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Doraviriinin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja HIV-1-potilailla. Doraviriinin farmakokinetiikka on HIV-1-potilailla samanlainen kuin terveillä tutkittavilla. Vakaa tila saavutettiin yleensä päivään 2 mennessä, kun valmiste annettiin kerran vuorokaudessa, ja AUC_{0-24} , C_{max} ja C_{24} -arvojen kumuloitumissuhteet sijoittuivat välille 1,2–1,4. Alla ovat doraviriinin vakaan tilan aikaiset farmakokineettiset arvot populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun doraviriinia annetaan HIV-1-potilaille 100 mg kerran vuorokaudessa.

Parametri GM (% CV)	AUC_{0-24} $\mu M h$	C_{max} μM	C_{24} nM
Doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

GM: geometrinen keskiarvo, % CV: Geometrinen variaatiokerroin

Suun kautta annettaessa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluttua annoksesta. Doraviriinin arvioitu absoluuttinen hyötöosuus on noin 64 % 100 mg:n tabletin jälkeen.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun annoksen imeytymiseen

Kun terveille tutkittaville annettiin yksi doraviriinitabletti runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, doraviriinin AUC -arvo suureni 16 % ja C_{24} -arvo 36 %, mutta C_{max} -arvo ei muuttunut merkittävästi.

Jakautuminen

Laskimoon annetun mikroannoksen perusteella doraviriinin jakautumistilavuus on 60,5 litraa. Doraviriini sitoutuu plasman proteiineihin noin 76-prosenttisesti.

Biotransformaatio

In vitro -tietojen perusteella doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Doraviriinin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 15 tuntia. Doraviriini eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin katalysoiman oksidatiivisen metabolian välityksellä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen sappeen saattaa edistää doraviriinin eliminoitumista, mutta tätä eliminoitumistietä ei pidetä merkittävänä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen virtsaan on vähäistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Doraviriinin erittyminen munuaisten kautta on vähäistä. Kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, doraviriinialtistus oli kerta-annoksen jälkeen vajaatoimintaa sairastaneilla 31 % suurempi.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tutkittavista, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) oli 17–317 ml/min, osoitti, ettei munuaisten toiminnalla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta doraviriinin farmakokinetiikkaan. Lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden eikä dialyysipotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Doraviriini metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Doraviriinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (luokiteltu Child-Pugh-luokkaan B pääasiassa kohonneiden enkefalopatia- ja askiitespisteiden vuoksi), verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Läkkäät

Vaikka 65 vuotta täyttäneitä tutkittavia on ollut vain rajallinen määrä (n = 36), doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja alle 65-vuotiaiden tutkittavien välillä vaiheen 1 tutkimuksessa eikä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Sukupuoli

Doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

Etninen tausta

Doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä etniseen taustaan liittyviä eroja terveistä tutkittavista ja HIV-1-infektioituneista potilaista tehdyn doraviriinin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisäntymistoksisuus

Suun kautta annetusta doraviriinista on tehty lisääntymistutkimuksia rotilla ja kaniineilla altistustasolla, joka oli noin 9-kertainen (rotilla) tai 8-kertainen (kaniineilla) verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositeltua annostusta käytettäessä. Näissä tutkimuksissa ei havaittu alkion- tai sikiönkehitykseen (rotilla ja kaniineilla) eikä pre-/postnataaliseen kehitykseen (rotilla) kohdistuvia vaikutuksia. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että doraviriini läpäisee istukan, ja tiineyden 20. päivänä sikiön plasman lääkeainepitoisuus oli suurimmillaan 40 % (kaniinit) tai 52 % (rotat) emon plasman lääkeainepitoisuudesta.

Suun kautta annettu doraviriini erittyi imettävien rottien maitoon, ja pitoisuus maidossa oli noin 1,5-kertainen verrattuna emon plasman lääkeainepitoisuuteen.

Karsinogeneesi

Suun kautta annetulla doraviriinilla tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla eivät viitanneet karsinogeeniseen vaikutukseen arvioituilla altistustasoilla, jotka olivat enintään 6-kertaisia (hiirillä) tai 7-kertaisia (rotilla) verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

Mutageneesi

Doraviriini ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -testisarjoissa.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Doraviriini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen, paritteluun eikä varhaiseen alkionkehitykseen annoksina, joiden aikaansaama altistus oli enintään 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Kalvopäällyste

Karnaubavaha (E903)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta
Avatun purkin sisältö on käytettävä 35 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivatusainetta purkista. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Avatun purkin säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokaisessa pahvikotelossa on polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki ja silikageeliä kuivatusaineena.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot:

- 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia
- 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
ALANKOMAAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pifeltro 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
doraviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg doraviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
30 kalvopäällysteistä tablettia
90 (3 purkkia, jokaisessa 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Nieltävä kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pifeltro

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pifeltro 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
doraviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg doraviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Pifeltro 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
doraviriini

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Pifeltro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pifeltro-valmistetta
3. Miten Pifeltro otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pifeltro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pifeltro on ja mihin sitä käytetään

Mitä Pifeltro on

Pifeltro-valmistetta käytetään HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion hoitoon. Se kuuluu niin kutsuttujen antiretroviruslääkkeiden ryhmään.

Pifeltro-valmisteen vaikuttava aine on doraviriini, joka on ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä (NNRTI).

PifeltroMihin Pifeltro-valmistetta käytetään

Pifeltro-valmiste on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon 18 vuotta täyttäneille aikuisille. HI-virus (HIV) on AIDSin (immuunikadon) aiheuttaja. Älä käytä Pifeltro-valmistetta, jos lääkäri on kertonut, että HIV-infektiosi aiheuttanut virus on vastustuskykyinen eli resistentti doraviriinille.

Pifeltro-valmistetta on käytettävä yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Miten Pifeltro vaikuttaa

Yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettynä Pifeltro estää HI-virusten lisääntymisen elimistössäsi. Tämä:

- vähentää HI-virusten määrää veressä (tätä kutsutaan viruskuormaksi)
- lisää CD4-positiivisten veren valkosolujen (CD4⁺ T-solujen) määrää, mikä vahvistaa elimistön immuunijärjestelmää. Tämä voi pienentää ennenaikaisen kuoleman tai infektioiden riskiä, joka johtuu elimistön heikosta immuunipuolustuksesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pifeltro-valmistetta

Älä ota Pifeltro-valmistetta:

- jos olet allerginen doraviriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät seuraavia lääkkeitä:
 - karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
 - rifampisiini, rifapentiini (tuberkuloosilääkkeitä)
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, masennukseen ja ahdistuneisuuteen käytettävä rohdosvalmiste) tai sitä sisältävät valmisteet
 - mitotaani (syöpälääke)
 - entsalutamidi (eturauhassyövän hoidossa käytettävä lääke)
 - lumakaftori (kystisen fibroosin hoidossa käytettävä lääke).

Älä ota Pifeltro-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat Pifeltro-valmistetta. Ks. myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Pifeltro”.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Pifeltro-valmistetta.

HIV:n tarttuminen muihin ihmisiin

HIV tarttuu veren välityksellä tai seksuaalisessa kontaktissa HIV-infektiota sairastavan henkilön kanssa. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät Pifeltro-valmistetta. Tehokas lääkitys kuitenkin pienentää tartuntariskiä. Keskustele lääkärin kanssa, mitä voit tehdä estääksesi infektion tarttumisen muihin ihmisiin.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Tämä oireyhtymä voi kehittyä minkä tahansa HIV-lääkkeen, myös tämän lääkkeen, käytön aloittamisen yhteydessä. Kun elimistön immuunijärjestelmä vahvistuu, se saattaa alkaa taistella elimistössä pitkään piilevinä olleita infektioita vastaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia oireita sen jälkeen, kun olet aloittanut HIV-lääkkeen käytön.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille. Pifeltro-valmistetta ei ole vielä tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Pifeltro

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että muut lääkkeet voivat vaikuttaa Pifeltro-valmisteen tehoon, ja Pifeltro voi vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Tiettyjä lääkeaineita ei saa käyttää yhtä aikaa Pifeltro-valmisteen kanssa. Katso luettelo kohdasta ”Älä ota Pifeltro-valmistetta”.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät seuraavia lääkkeitä yhtäaikaan Pifeltro-valmisteen kanssa, sillä lääkäri voi joutua muuttamaan lääkkeidesi annosta:

- bosentaani (tiettyjen keuhkosairauksien hoidossa käytettävä lääke)
- dabrafenibi (ihosyöpälääke)
- lesinuradi (kihtilääke)
- modafiniili (poikkeavan nukahtelun hoidossa käytettävä lääke)
- nafsilliini (tiettyjen bakteeri-infektioiden hoidossa käytettävä lääke)
- rifabutiini (tiettyjen bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoidossa käytettävä lääke)

- telotrastaattityyli (karsinoidioireyhtymään liittyvän ripulin hoidossa käytettävä lääke)
- tioridatsiini (psykykkisten sairauksien, kuten skitsofrenian, hoidossa käytettävä lääke).

Jos lääkäri päättää, että sinun on käytettävä näitä lääkkeitä yhdessä Pifeltro-valmisteen kanssa, sinun on otettava yksi tabletti doraviriinia kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Lääkäri saattaa seurata veriarvojasi tai tarkkailla mahdollisia haittavaikutuksia, jos käytät seuraavia lääkkeitä yhtäaikaan Pifeltro-valmisteen kanssa:

- sirolimuusi (lääke, joka on tarkoitettu elimistön hylkimisreaktion estämiseen elinsiirron jälkeen)
- takrolimuusi (lääke, joka on tarkoitettu elimistön hylkimisreaktion estämiseen elinsiirron jälkeen).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele lääkärin kanssa Pifeltro-hoidon riskeistä ja hyödyistä. Tämän lääkkeen käyttöä tulisi välttää raskauden aikana. Sen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana eikä tiedetä, vahingoittaako Pifeltro sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana.

HIV-infektiota sairastavien naisten ei tulisi imettää, koska HIV voi tarttua lapsen rintamaidon välityksellä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on paras tapa ruokkia vauvasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa tai olet väsynyt tai unelias otettuasi tätä lääkettä, noudata varovaisuutta, kun ajat autoa, pyöräilet tai käytät koneita.

Pifeltro-tabletit sisältävät laktoosia

Jos sinulla on todettu laktoosi-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Pifeltro otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Tätä lääkettä on käytettävä yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Kuinka paljon Pifeltro-valmistetta otetaan

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa muuttaa doraviriiniannostasi, jos käytät tiettyjä lääkkeitä. Katso luettelo lääkkeitä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Pifeltro”.

Lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisuutena (älä murskaa äläkä pureskele sitä).
- Tämä lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välillä.

Jos otat enemmän Pifeltro-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ylitä suositeltua annosta. Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Pifeltro-annoksen

- On tärkeää, että et unohda lääkeannostasi etkä jätä annoksia väliin.
- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistettuasi. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi ottaa jo alle 12 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sitten hoitoa kuten ennenkin.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, ellet ole varma, mitä sinun pitäisi tehdä.

Jos lopetat Pifeltro-valmisteen ottamisen

Älä päästä tätä lääkettä loppumaan. Huolehdi reseptin uusimisesta tai keskustele lääkärin kanssa ennen kuin Pifeltro-tabletit ovat kokonaan loppuneet.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- poikkeavat unet, nukkumisvaikeudet (unettomuus), painajaisunet, masennus
- päänsärky, huimaus, uneliaisuus
- pahoinvointi, ripuli, mahakipu, oksentelu
- ihottuma
- väsymyksen tunne.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- ahdistuneisuus, ärtyisyys, aggressiivisuus, aistiharhat, vaikeus sopeutua muutoksiin, sekavuus, mielialan muutokset, unissakävely, itsemurha-ajatukset
- keskittymisvaikeudet, muistiongelmät, lihasjäykkyys, käsien ja jalkojen pistely, huono unen laatu
- korkea verenpaine
- hengitysvaikeudet, suurentuneet nielurisat
- ummetus, ilmavaivat, vatsavaivat, vatsan turpoaminen tai pingotus, ruoansulatushäiriöt, pehmeät ulosteet, vatsan kouristelu, tunne, ettei suoli tyhjene kunnolla
- kutina, allergiasta johtuva ihotulehdus, poskien, nenän, leuan tai otsan punoitus, näppylöitä tai finnejä kasvoissa
- lihaskipu, nivelkipu
- munuaisvaurio, munuaisongelmät, munuaiskivet
- heikkouden tunne, rintakipu, yleinen sairauden tunne, viluisuus, kipu, jano.

Verikokeissa voidaan havaita myös:

- pienentynyt magnesiumipitoisuus
- pienentynyt fosfaattipitoisuus
- kohonnut maksaentsyymiarvot (ALAT, ASAT)
- kohonnut lipaasiarvo
- kohonnut amylaasiarvo
- alentunut hemoglobiiniarvo
- kohonnut kreatiiniakivaasiarvo.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pifeltro-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Tämä lääke on käytettävä 35 vuorokauden kuluessa purkin avaamisesta.
- Lääkepurkissa on kosteudenpoistaja, joka suojaa tabletteja kosteudelta. Pidä kosteudenpoistaja purkissa äläkä heitä sitä pois ennen kuin olet käyttänyt kaikki purkissa olevat lääkkeet.
- Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pifeltro sisältää

- Vaikuttava aine on doraviriini 100 mg.
- Muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium E468, hypromelloosiasetaattisuksinaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti E470b, mikrokiteinen selluloosa E460 ja vedetön kolloidinen piidioksidi E551. Tabletit ovat kalvopäällysteisiä. Kalvopäällysteen aineet ovat: karnaubavaha E903, hypromelloosi E464, laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi E171 ja triasetiini E1518.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pifeltro-tabletit ovat valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella yhtiön logo ja merkintä 700 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot:

- 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia
- 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.