

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pifeltro 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 222 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge ovaalne tablett mõõtudega 19,00 mm x 9,50 mm, mille ühel küljel on pime trükkis ettevõtte logo ja „700“ ning teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pifeltro kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel puudub varasem või olemasolev tõendatud resistentsus mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI) klassi suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on üks 100 mg tablett suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Annuse kohandamine

Kui Pifeltrot manustatakse koos rifabutiiniga, tuleb võtta üks 100 mg Pifeltro tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel) (vt lõik 4.5).

Doraviriini manustamist koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole hinnatud, kuid on oodata doraviriini kontsentratsioonide vähenemist. Kui samaaegne manustamine koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt dabrafeniib, lesinuraad, bosentaan, tioridasiin, naftsilliin, modafiniil, telotristaatetüül) on vältimatu, tuleb võtta üks 100 mg Pifeltro tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb Pifeltro annus võtmata ja möödunud on vähem kui 12 tundi tavalisest ravimi võtmise ajast, peab patsient selle võtma nii kiiresti kui võimalik ja jätkama tavapärase annustamisskeemiga. Kui patsient on unustanud annuse võtmata ja möödunud on rohkem kui 12 tundi,

ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta ning selle asemel võtab ta järgmise annuse plaanipärasel ajal. Patsient ei tohi võtta korraga 2 annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja doraviriini annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja doraviriini annust kohandada. Doraviriini ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ja seda ei ole uuritud dialüüsipatsientidel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja doraviriini annust kohandada. Doraviriini ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Ei ole teada, kas raske maksakahjustusega patsientidel suureneb doraviriini ekspositsioon. Seetõttu on soovitatav ettevaatus doraviriini manustamisel raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Lapsed

Pifeltro ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel või kehakaaluga vähem kui 35 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pifeltrot peab võtma suu kaudu, üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma; ravim tuleb tervelt alla neelata (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne manustamine ravimpreparaatidega, mis on tugevad tsütokroom P450 CYP3A ensüümi indutseerijad, on vastunäidustatud, sest on oodata doraviriini plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist, mis võib vähendada Pifeltro efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Sellised ravimpreparaadid on näiteks (loetelu ei ole ammendav):

- karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- rifampitsiin, rifapentiin
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)
- mitotaan
- ensalutamiid
- lumakaftoor

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

NNRTI asendused ja doraviriini kasutamine

Doraviriini ei ole hinnatud patsientidel, kellel on esinenud varasem viroloogiline ebaõnnestumine mis tahes teise retroviirusvastase ravi puhul. NNRTI-ga seotud mutatsioonid, mis tuvastati sõeluuringuga, olid üheks välistamiskriteeriumiks IIB/III faasi uuringutes. Tundlikkuse vähenemise murdepunkti, mis on mitmesuguste NNRTI asenduste tagajärg ja seotud kliinilise efektiivsuse langusega, ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1). Puuduvad piisavad kliinilised tõendid, mis toetaksid doraviriini kasutamist HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel on tõendatud resistentsus NNRTI klassi suhtes.

Kasutamine koos CYP3A indutseerijatega

Ettevaatus on vajalik doraviriini määramisel koos ravimpreparaatidega, mis võivad vähendada doraviriini ekspositsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Patsientidel, kes said retroviirusvastast kombinatsioonravi, on teatatud immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomist. Retroviirusvastase kombinatsioonravi algfaasis võib patsientidel immuunsüsteemi vastuse tõttu tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes (nagu *Mycobacterium avium* infektsioon, tsütomegaloviirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia [PCP, *Pneumocystis carinii* pneumoonia] või tuberkuloos), mis võib vajada täiendavat hindamist ja ravi.

Samuti on seoses immuunsüsteemi reaktivatsiooniga teatatud autoimmuunhäiretest (nagu Graves'i tõbi, autoimmuunhepatiit, polümüosiit ja Guillain-Barré sündroom); aeg haiguse avaldumiseni on aga varieeruvam ning haigus võib ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju doraviriinile

Doraviriini metabolism toimub peamiselt CYP3A vahendusel ning ravimpreparaadid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP3A, mõjutavad eeldatavasti doraviriini kliirensit (vt lõik 5.2). Doraviriini ei tohi manustada samaaegselt koos ravimpreparaatidega, mis on tugevad CYP3A ensüümi indutseerijad, sest see põhjustab eeldatavasti doraviriini plasmakontsentratsioonide märkimisväärset vähenemist, mis võib vähendada doraviriini efektiivsust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Samaaegne manustamine koos mõõduka CYP3A indutseerija rifabutiiniga vähendas doraviriini kontsentratsioone (vt tabel 1). Kui doraviriini manustatakse samaaegselt rifabutiiniga, tuleb doraviriini annust suurendada 100 mg-ni kaks korda ööpäevas (annused tuleb võtta ligikaudu 12-tunniste vahedega) (vt lõik 4.2).

Doraviriini samaaegset manustamist koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole hinnatud, kuid oodata on doraviriini kontsentratsioonide vähenemist. Kui samaaegne manustamine koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt dabrafeniib, lesinuraad, bosentaan, tioridasiin, naftsilliin, modafiniil, telotristaatetüül) on vältimatu, tuleb doraviriini annust suurendada 100 mg-ni kaks korda ööpäevas (annused tuleb võtta ligikaudu 12-tunniste vahedega) (vt lõik 4.2).

Doraviriini samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis on CYP3A inhibiitorid, võib põhjustada doraviriini plasmakontsentratsioonide suurenemist. Siiski ei ole doraviriini samaaegsel manustamisel CYP3A inhibiitoritega vaja annust kohandada.

Doraviriini mõju teistele ravimpreparaatidele

Doraviriini annus 100 mg üks kord ööpäevas ei oma tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju nende ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonidele, mille imendumine ja/või eritumine sõltuvad transportvalkudest või mille metabolism toimub CYP ensüümide vahendusel.

Kuid doraviriini manustamine koos tundliku CYP3A substraadi midasolaamiga põhjustas midasolaami ekspositsiooni 18%-lise vähenemise, mis viitab, et doraviriin võib olla nõrk CYP3A indutseerija.

Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust doraviriini samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, mis on tundlikud CYP3A substraadid ja mille terapeutiline vahemik on kitsas (nt takroliimus ja siroliimus).

Koostoimete tabel

Tabelis 1 on näidatud tuvastatud ja muud võimalikud ravimpreparaatide koostoimed doraviriiniga; tabel ei hõlma kõiki koostoimeid (suurenemine on tähistatud „↑“, vähenemine „↓“ ja muutuseta „↔“).

Tabel 1. Doraviriini koostoimed teiste ravimpreparaatidega

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
Mao happesust vähendavad ained		
antatsiid (alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi suukaudne suspensioon) (20 ml ühekordne annus, doraviriin 100 mg ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Annust ei ole vaja kohandada.
pantoprasool (40 mg üks kord ööpäevas, doraviriin 100 mg ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Annust ei ole vaja kohandada.
omeprasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid		
lisinopriil	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: lisinopriil ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Antiandrogeenid		
ensalutamiid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Antibiootikumid		
naftsilliin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Krambivastased ained		
karbamasepiin okskarbasepiin fenobarbitaal fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
Diabeedivastased ravimid		
metformiin (1000 mg ühekordne annus, doraviriin 100 mg üks kord ööpäevas)	metformiin ↔ AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Annust ei ole vaja kohandada.
kanaglifloosiin liraglutiid sitagliptiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: kanaglifloosiin ↔ liraglutiid ↔ sitagliptiin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Kõhulahtisusevastased ravimid		
telotristaatetüül	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Podagravastased ja urikosuurilised ained		
lesinuraad	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Mükobakteritevastased ained		
rifampitsiini ühekordne annus (600 mg ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
rifampitsiini korduvad annused (600 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A indutseerimine)	
rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A indutseerimine)	Kui doraviriini manustatakse samaaegselt rifabutiiniga, tuleb doraviriini annust suurendada annuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
Kasvajavastased ained		
mitotaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Antipsühhootikumid		
tioridasiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Asooli tüüpi seenevastased ained		
ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↑ AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
flukonasool itrakonasool posakonasool vorikonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A4 inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
Kaltsiumikanali blokaatorid		
diltiaseem verapamiil	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
Tsüstilise fibroosi ravi		
lumakaftoor	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Endoteeliini retseptori antagonistid		
bosentaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
C-hepatiidi viiruse vastased ained		
elbasviir + grasopreviir (50 mg elbasviiri üks kord ööpäevas + 200 mg grasopreviiri üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	<p>doraviriin ↑ AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A inhibeerimine)</p> <p>elbasviir ↔ AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>grasopreviir ↔ AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
ledipasviir + sofosbuviiir (90 mg ledipasviiri ühekordne annus + 400 mg sofosbuviiiri ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	<p>doraviriin ↑ AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>ledipasviir ↔ AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>sofosbuviiir ↔ AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>GS-331007 ↔ AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
sofosbuviiir/velpatasviir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Oodatav: doraviriin ↔</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
sofosbuviiir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Oodatav: doraviriin ↔</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
daklatasviir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Oodatav: doraviriin ↔</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
ombitasiviir/paritapreviir/ritonaviir ja dasabuviir +/- ritonaviir	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine ritonaviiri poolt)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
dasabuviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
glekapreviir, pibrentasviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
ribaviriin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Taimsed toidulisandid		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
HIV viirusvastased ained		
Fusiooni ja sisenemise inhibiitorid		
enfuvirtiid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ enfuvirtiid ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
maravirok	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ maravirok ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Proteaasi inhibiitorid		
ritonaviiriga [†] võimendatud PI-d (atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, sakvinaaviir, tipranaviir)	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine) võimendatud PI-d ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
kobitsistaadiga võimendatud PI-d (darunaviir, atasanaviir)	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine) võimendatud PI-d ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Integraasi ahela ülekande inhibiitorid		

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas, 200 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	doraviriin ↔ AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) dolutegraviir ↑ AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (BCRP inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
raltegraviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ raltegraviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
ritonaviiriga [†] võimendatud elvitegraviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine) elvitegraviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine) elvitegraviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)		
tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Annust ei ole vaja kohandada.
lamivudiin + tenofoviirdisoproksiil (300 mg lamivudiini ühekordne annus + 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) lamivudiin ↔ AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) tenofoviir ↔ AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Annust ei ole vaja kohandada.
abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ abakaviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ emtritsitabiin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
tenofoviiralafenamiid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ tenofoviiralafenamiid ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Immunosupressandid		
takroliimus siroliimus	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ takroliimus, siroliimus ↓ (CYP3A indutseerimine)	Jälgida takroliimuse ja siroliimuse kontsentratsioone veres, sest nende toimeainete annused võivad vajada kohandamist.
Kinaasi inhibiitorid		
dabrafeniib	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Opioidanalgeetikumid		
metadoon 20...200 mg üks kord ööpäevas manustatav individuaalne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas	doraviriin ↓ AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) R-metadoon ↔ AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) S-metadoon ↔ AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Annust ei ole vaja kohandada.
buprenorfiin naloksoon	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: buprenorfiin ↔ naloksoon ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Suukaudsed kontratseptiivid		
0,03 mg etüüülöstradioli/ 0,15 mg levonorgestreeli ühikordne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas	etüüülöstradiool ↔ AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) levonorgestrel ↑ AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriini samaaegse manustamisega
norgestimaat/etüüülöstradiool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: norgestimaat/etüüülöstradiool ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Farmakokineetilised võimendajad		
ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas, 50 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↑ AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
kobitsistaat	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
Psühhostimulandid		
modafiniil	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).
Rahustid/uinutid		
midasolaam (2 mg ühekordne annus, 120 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	midasolaam ↓ AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Annust ei ole vaja kohandada.
Statiinid		
atorvastatiin (20 mg ühekordne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	atorvastatiin ↔ AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Annust ei ole vaja kohandada.
rosuvastatiin simvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: rosuvastatiin ↔ simvastatiin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
↑ = suureneb, ↓ = väheneb, ↔ = muutuseta CI = usaldusintervall *AUC _{0-∞} ühekordse annuse puhul, AUC ₀₋₂₄ üks kord ööpäevas puhul. † Koostoimeid hinnati ainult ritonaviiriga.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doraviriini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister on asutatud ema-loote tulemuste jälgimiseks patsientidel, kes saavad raseduse ajal retroviirusvastaseid ravimpreparaate. Soovitame arstidel oma patsiendid selles registris registreerida.

Doraviriini loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida doraviriini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas doraviriin eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et doraviriin eritub emapiima (vt lõik 5.3).

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed doraviriini mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita doraviriini kahjulikku mõju fertiilsusele kontsentratsioonide juures, mis ületavad inimestel soovitatava kliinilise annuse puhul esinevaid kontsentratsioone (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pifeltro mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal doraviriiniga on teatatud väsimusest, pearinglusest ja unisusest (vt lõik 4.8). Sellega tuleb arvestada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi kliinilistes uuringutes olid doraviriini kasutamisel koos kahe NRTI-ga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed iiveldus (4%) ja peavalu (3%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Doraviriini koos kahe NRTI-ga kasutamisel III faasi kliinilistes uuringutes (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ja DRIVE AHEAD) esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2. Doraviriini ja teiste retroviirusvastaste ravimite kombinatsiooniga seotud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Harv	pustuloosne lööve
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	hüpofosfateemia
Harv	hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebatavalised unenäod, unetus ¹
Aeg-ajalt	hirmunenägu, depressioon ² , ärevus ³ , ärritus, segasusseisund, suitsiidimõtted
Harv	agressiivsus, hallutsinatsioon, kohandumishäire, meeleolu muutus, somnambuulia
Närvisüsteemi häired	
Sage	peavalu, pearinglus, unisus

Aeg-ajalt	tähelepanuhäire, mälu halvenemine, paresteesia, hüpertoonia, halva kvaliteediga uni
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv	düspnoe, tonsillide hüpertroofia
Seedetrakti häired	
Sage	iiveldus, kõhulahtisus, kõhugaasid, kõhuvalu ⁴ , oksendamine
Aeg-ajalt	kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus ⁵ , kõhupuhitus, düspepsia, vedel väljaheide ⁶ , seedetrakti motiilsuse häire ⁷
Harv	rektaalsed tenesmid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	lööve ⁸
Aeg-ajalt	kihelus
Harv	allergiline dermatiit, rosaatsea
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	müalgia, artralgia
Harv	lihaste ja luustiku valu
Neerude ja kuseteede häired	
Harv	äge neerukahjustus, neerufunktsiooni häire, kusekivid, nefrolitiaas
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	väsimus
Aeg-ajalt	jõuetus, halb enesetunne
Harv	valu rinnus, külmavärinad, valu, janu
Uuringud	
Sage	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ⁹
Aeg-ajalt	lipaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hemoglobiini sisalduse vähenemine
Harv	veres kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
¹ unetus hõlmab: unetus, uinumisraskused ja unehäired ² depressioon hõlmab: depressioon, depressiivne meeleolu, raske depressioon ja püsiv depressiivne häire ³ ärevus hõlmab: ärevus ja generaliseerunud ärevushäire ⁴ kõhuvalu hõlmab: kõhuvalu ja ülakõhuvalu ⁵ ebamugavustunne kõhus hõlmab: ebamugavustunne kõhus ja ebamugavustunne epigastriumis ⁶ vedel väljaheide hõlmab: vedel väljaheide ja ebataoline väljaheide. ⁷ seedetrakti motiilsuse häire hõlmab: seedetrakti motiilsuse häire ja sagedased sooletühjendamised ⁸ lööve hõlmab: lööve, makuloosne lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve ja urtikaaria ⁹ alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab:alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja hepatotsellulaarne kahjustus	

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruvam ja need juhud võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Doraviriini ohutust osana doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili raviskeemist hinnati 45-l HIV-1 infektsiooniga, viroloogilise supressiooniga või varem ravimata noorukil vanuses 12...< 18 aastat kuni 48. nädalani avatud uuringus (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)). Noorukite ohutusprofiil sarnanes täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub teave doraviriini üleannustamise võimalike ägedate sümptomite ja nähtude kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: J05AG06

Toimemehhanism

Doraviriin on püridinoon, HIV-1 mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor, mis pärsib HIV-1 replikatsiooni HIV-1 pöördtranskriptaasi (RT) mittekonkureeriva inhibeerimise teel. Doraviriin ei inhibeeri inimese tsellulaarseid DNA polümeraase α ja β ega mitokondriaalset DNA polümeraasi γ .

Viirusvastane toime rakukultuuris

Doraviriini EC₅₀ väärtus HIV-1 metsikut tüüpi laboritüvede suhtes oli 12,0±4,4 nM testimisel 100% normaalses inimseerumis, kasutades MT4-GFP reporterrakke. Doraviriini ulatuslik viirusvastane toime tõestati HIV-1 esmastel isolaatidel (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), EC₅₀ väärtustega vahemikus 1,2 nM kuni 10,0 nM.

Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste HIV viirusvastaste ravimpreparaatidega

Doraviriini viirusvastane toime ei olnud antagonistlik kombinatsioonis järgmiste ainetega: NNRTI-d delavirdiin, efavirens, etraviriin, nevirapiin või rilpiviriin; NRTI-d abakaviir, didanosiin, emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin, tenofoviirdisoproksiil või zidovudiin; PI-d darunaviir või indinaviir; fusiooni inhibiitor enfuvirtiid; CCR5 koretseptori antagonist maravirok; või integraasi ahela ülekande inhibiitor raltegraviir.

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuris selekteerusid doraviriini suhtes resistentsed tüved, sh erinevat pärituolu ja erineva alatüübi metsikut tüüpi HIV-1, samuti NNRTI-resistentne HIV-1. Täheldati järgmisi pöördtranskriptaasi aminohappeasendusi: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ja Y318F. Asendused V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ja Y318F osutasid 3,4- kuni 70-kordsele tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes. Y318F kombinatsioonis asendustega V106A, V106M, V108I ja F227C osutasid suuremale tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes kui Y318F üksinda, mis osutas 10-kordsele tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes. *In vitro* uuringus ei selekteerunud tavapäraseid NNRTI-le resistentsed mutatsioonid (K103N, Y181C). B-alatüübi viiruse puhul ilmnes algse asendusena V106A

(kordne muutus ligikaudu 19) ning A- ja C-alatüübi puhul V106A või M. Seejärel ilmnis lisaks V106 asendusel F227(L/C/V) või L234I (topeltnutatsioonid, kordne muutus > 100).

Kliinilistes uuringutes

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud isikud

III faasi uuringutesse DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD kaasati eelnevalt ravimata patsiendid (n = 747), kelle puhul üheks välistamiskriteeriumiks olid järgmised NNRTI asendused: 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.

Resistentsusanalüüsi alarühmas (isikud, kellel oli HIV-1 RNA üle 400 koopiat/ml viroloogilise ebaõnnestumise ajal või uuringust varakult lahkunud ja resistentsuse andmetega isikud) täheldati järgmisi *de novo* resistentsusi.

Tabel 3. Resistentsuse arenemine kuni 96. nädalani protokollipõhise viroloogilise ebaõnnestumisega ja uuringu varaste katkestajate populatsioonis

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-d* (383)	DRV +r + NRTI-d* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Edukas genotüüp, n	15	18	32	33
Genotüüpne resistentsus:				
DOR või kontroll (DRV või EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI foonravi	2**	0**	6	5
ainult M184I/V	2	0	4	4
ainult K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

* NRTI-d DOR harus: FTC/TDF (333) või ABC/3TC (50); NRTI-d DRV+r harus: FTC/TDF (335) või ABC/3TC (48)
 ** Isikud said FTC/TDF
 ABC= abakaviir; FTC= emtritsitabiin; DRV=darunaviir; r=ritonaviir

Doraviriiniga seotud resistentsete asenduste teke pöördtranskriptaasis hõlmas ühte või mitut järgmistest: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ja Y318Y/F.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud isikud

Uuring DRIVE-SHIFT hõlmas viroloogilise supressiooniga patsiente (N=670), kelle anamneesis puudus ravi ebaõnnestumine (vt lõik „Kliiniline kogemus“). PI- või INI-põhiselt raviskeemilt üle toodud patsientide kaasamisel oli üheks kriteeriumiks doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes genotüüpse resistentsuse dokumenteeritud puudumine (enne esimese ravi alustamist). NNRTI-ga seotud välistamiskriteeriumid olid samad nagu loetletud eespool (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD), välja arvatud RT asendused K103N, G190A ja Y181C (lubatud uuringus DRIVE-SHIFT). NNRTI-põhiselt raviskeemilt üle toodud patsientide puhul ei nõutud ravieelse resistentsuse genotüüpiseerimise dokumenteerimist.

Kliinilises uuringus DRIVE-SHIFT ei tekkinud ühelgi patsiendil genotüüpset ega fenotüüpset resistentsust DOR, 3TC ega TDF suhtes ravi ajal DOR/3TC/TDF-ga algse 48 nädala (kohese ülemineku rühm, N=447) ega 24 nädala (hilise ülemineku rühm, N=209) jooksul. Ühel patsiendil arenes RT M184M/I mutatsioon ja fenotüüpne resistentsus 3TC ja FTC suhtes ravi ajal nende algtaseme raviskeemidega. Ühelgi neist 24 patsiendist (11 kohese ülemineku rühmast, 13 hilise ülemineku rühmast), kellel esinesid algtasemel NNRTI mutatsioonid (RT K103N, G190A või Y181C), ei esinenud viroloogilist ebaõnnestumist kuni 48. nädalani ega ravi lõpetamisel.

Lapsed

Kliinilises uuringus IMPAACT 2014 (Protokoll 027) ei vastanud ükski ravieelselt virooloogilise supressiooniga patsient resistentsusanalüüsi kriteeriumitele. Resistentsuse arenemist hinnati ühel varem ravimata patsiendil, kes vastas protokolliga kehtestatud virooloogilise ebaõnnestumise kriteeriumile (määratleti kui 2 järjestikust plasma HIV-1 RNA testitulemust ≥ 200 koopiat/ml) 24. nädalal või hiljem; genotüüpse või fenotüüpse resistentsuse arenemist doraviriini suhtes ei tuvastatud.

Ristuv resistentsus

Doraviriini on hinnatud väikesel arvul NNRTI-resistentsusega patsientidel (K103N n=7, G190A n=1); kõigil patsientidel oli 48. nädalal supressioon < 40 koopiat/ml. Tundlikkuse vähenemise murdepunkti, mis on mitmesuguste NNRTI asenduste tagajärg ja seotud kliinilise efektiivsuse langusega, ei ole kindlaks tehtud.

HIV-1 laboritüved tavaliste NNRTI-ga seotud mutatsioonidega K103N, Y181C või pöördtranskriptaasi asendusega K103N/Y181C põhjustavad vähem kui 3-kordse tundlikkuse vähenemise doraviriini suhtes võrreldes metsikut tüüpi viirusega, hindamisel 100% normaalses inimseerumis. *In vitro* uuringutes suutis doraviriin kliiniliselt relevantsete kontsentratsioonide juures alla suruda järgmised NNRTI-ga seotud asendused: K103N, Y181C ja G190A.

Rühma 96 erinevast kliinilisest isolaadist, mis sisaldasid NNRTI-ga seotud mutatsioone, hinnati doraviriini tundlikkuse suhtes 10% veiseloote seerumis. Kliinilistel isolaatidel, mis sisaldasid Y188L asendust või V106 asenduse ja A98G, H221Y, P225H, F227C või Y318F kombinatsiooni, esines rohkem kui 100-kordselt vähenenud tundlikkus doraviriini suhtes. Teised tuvastatud NNRTI asendused põhjustasid kordse muutuse 5...10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Tundlikkuse 5...10-kordse vähenemise kliiniline tähendus on teadmata.

Ravitekkese doraviriin-resistentsusega seotud asendused võivad osutada ristuvale resistentsusele efavirensi, rilpiviriini, nevirapiini ja etraviriini suhtes. *Monogram Phenosense* uuringu alusel esines 8 isikust, kellel oluliste uuringute käigus oli tekkinud ulatuslik doraviriinresistentsus, kuuel fenotüüpne resistentsus EFV ja nevirapiini suhtes, kolmel rilpiviriini suhtes ja kolmel esines osaline resistentsus etraviriini suhtes.

Kliiniline kogemus

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud isikud

Doraviriini efektiivsus põhineb analüüsil, mis viidi läbi 96 nädala jooksul kogutud andmetega kahest randomiseeritud mitmekeskeselisel topeltpimedast aktiivse kontrolliga III faasi uuringust (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD). Uuritavatel oli HIV-1 infektsioon ja nad ei olnud varem retroviirusvastast ravi saanud (n=1494). NNRTI asendusi, mis olid üheks välistamise kriteeriumiks, lugege resistentsuse lõigust.

Uuringus DRIVE-FORWARD randomiseeriti 766 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas 100 mg doraviriini või 800+100 mg darunaviir+ritonaviiri üks kord ööpäevas, kumbki kombinatsioonis emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga (FTC/TDF) või abakaviir/lamivudiiniga (ABC/3TC) uuriva arsti otsuse järgi. Algtasemel oli uuritavate mediaanvanus 33 aastat (vahemikus 18 kuni 69 aastat), 86%-l oli CD4⁺ T-rakkude arv rohkem kui 200 raku/mm³, 84% olid meessoost, 27% mitte-valged, 4%-l oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon, 10%-l oli anamneesis AIDS, 20%-l oli HIV-1 RNA rohkem kui 100 000 koopiat/ml, 13% said ABC/3TC ja 87% said FTC/TDF. Need omadused olid eri ravirühmades sarnased.

Uuringus DRIVE-AHEAD randomiseeriti 728 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) või efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili (EFV/FTC/TDF) üks kord ööpäevas. Algtasemel oli uuritavate mediaanvanus 31 aastat (vahemikus 18...70 aastat), 85% olid meessoost, 52% mitte-valged, 3%-l oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsioon, 14%-l oli anamneesis AIDS, 21%-l oli HIV-1 RNA

> 100 000 koopiat/ml, 12%-l oli CD4⁺ T-rakkude arv < 200 rakku/mm³. Need omadused olid eri ravirühmades sarnased.

Uuringute DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD 48. ja 96. nädala tulemusnäitajad on esitatud tabelis 4. Doraviriini põhinevad raviskeemid näitasid püsivat efektiivsust kõigi demograafiliste ja algtaseme prognostiliste tegurite lõikes.

Tabel 4. Efektiivsusvastus (< 40 koopiat/ml, läbilõikeline meetod) olulistes uuringutes

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR+2 NRTI-d (383)	DRV+r+2 NRTI-d (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. nädal	83%	79%	84%	80%
Ravierinevus (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. nädal*	72% (N=379)	64% (N=376)	76% (N=364)	73% (N=364)
Ravierinevus (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
48. nädala tulemusnäitaja (< 40 koopiat/ml) algtaseme tegurite järgi				
HIV-1 RNA koopiat/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 ⁺ T-rakkude arv (rakku/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%)
NRTI foonravi				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)		
Viiruse alatüüp				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
mitte-B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
Keskmine CD4 muutus algtasemest				
48. nädal	193	186	198	188
96. nädal	224	207	238	223

*96. nädalal välistati analüüsist teatud isikud, kellel puudusid HIV-1 RNA väärtused.

P007 oli IIb faasi uuring retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel (n=340).

I osas randomiseeriti uuritavad saama ühte neljast doraviriini või EFV annusest, kõiki kombinatsioonis FTC/TDF-ga. Pärast 24. nädalat viidi kõik doraviriini rühma randomiseeritud uuritavad üle 100 mg doraviriinile (või jätkati sellega). Lisaks randomiseeriti II osas uusi uuritavaid saama kas 100 mg doraviriini või EFV, mõlemaid kombinatsioonid FTC/TDF-ga. Mõlemas uuringu osas manustati doraviriini ja EFV pimeravina ja FTC/TDF manustati avatud ravina.

Tabel 5. Efektiivsusvastus 24. nädalal (läbilõikeline meetod)

	Doraviriin 25 mg (N=40) n (%)	Doraviriin 50 mg (N=43) n (%)	Doraviriin 100 mg (N=42) n (%)	Doraviriin 200 mg (N=41) n (%)	Efavirens 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Ravierinevus[†] (95% CI)^{††}	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Keskmine CD4 muutus ravieelsest (rakku/mm³)^{**}	154	113	134	141	121

[†]Positiivne väärtus näitab doraviriini paremust efavirensi ees.
^{††}95 % CI arvutamiseks kasutati Miettineni ja Nurminenini meetodit, mis on kaalutud iga kihi suurusega proportsionaalselt (sõeluuring HBV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml või ≤ 100 000 koopiat/ml).
^{**}Puuduvate andmete käsitlus: täheldatud ebaõnnestumise (*Observed Failure*, OF) põhimõte. Isikute puhul, kes katkestasid määratud ravi efektiivsuse puudumise tõttu, kanti edasi ravieelne CD4 rakkude arv.
Märkus. Nii doraviriini kui ka efavirensi manustati koos emtritsitabiin/tenofoviirdisopoksiiliga (FTC/TDF).

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud isikud

Viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel läbi viidud randomiseeritud avatud uuringus (DRIVE-SHIFT) hinnati DOR/3TC/TDF-le ülemineku efektiivsust algselt raviskeemilt, mis sisaldas kahte nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit kombinatsioonis ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI-ga või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiriga või NNRTI-ga. Patsiendid pidid olema viroloogilise supressiooniga (HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml) algsel raviskeemil vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist, neil ei tohtinud olla anamneesis viroloogilist ebaõnnestumist ja pidi olema dokumenteeritud doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes resistentsust põhjustavate RT asenduste puudumine (vt lõik „Resistentsus“). Patsiendid randomiseeriti kas algtasemel DOR/3TC/TDF-le üle minema [N=447, kohese ülemineku rühm (*Immediate Switch Group*, ISG)] või jätkama algse raviskeemiga kuni 24. nädalani, mil nad viidi üle DOR/3TC/TDF-le [N=223, hilise ülemineku rühm (*Delayed Switch Group*, DSG)]. Algtasemel oli patsientide vanuse mediaan 43 aastat, 16% olid naised ja 24% mitte-valged.

Uuringus DRIVE-SHIFT tõendati DOR/3TC/TDF-le kohese ülemineku rühmas mittehalvemus 48. nädalal võrreldes algtaseme raviskeemi jätkamisega 24. nädalani, mida hinnati nende patsientide osakaalu järgi, kellel HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml. Ravitulemused on esitatud tabelis 6. 24. uuringunädala võrdluses täheldati sarnaseid tulemusi mõlemas ravirühmas.

Tabel 6. Efektiivsusvastus (läbilõikeline meetod) uuringus DRIVE-SHIFT.

Tulemus	DOR/3TC/TDF Üks kord ööpäevas ISG 48. nädal N=447	Algne raviskeem DSG 24. nädal N=223
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml	90%	93%
ISG-DSG, erinevus (95% CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml, vastavalt algselt raviskeemile		
Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml, vastavalt algtaseme CD4⁺ T-rakkude arvule (rakku/mm³)		
< 200 rakku/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 rakku/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml[†]	3%	4%
Ajavahemikus puuduvad viroloogilised andmed		
Lahkus uuringust kõrvaltoime või surma tõttu [‡]	3%	0
Lahkus uuringust teistel põhjustel [§]	4%	3%

Osalet uuringus, kuid andmed puuduvad	0	0
<p>*Ravierinevuse 95 % CI arvutati kihtidele kohandatud Mantel-Haenszeli meetodil.</p> <p>†Hõlmab patsiente, kes katkestasid uuringuravi või lahkusid uuringust enne 48. nädalat ISG rühmas või enne 24. nädalat DSG rühmas efektiivsuse puudumise tõttu ja patsiente, kellel HIV-1 RNA \geq 40 koopiat/ml 48. nädalal ISG rühmas või 24. nädalal DSG rühmas.</p> <p>‡Hõlmab patsiente, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu või surid, kui seetõttu puudusid ravi viroloogilised andmed vastava ajavahemiku kohta.</p> <p>§Teised põhjused hõlmavad: jälgimise alt lahkumine, uuringuravi mittejärgimine, arsti otsus, kõrvalekaldumine protokollist, patsiendi ravist loobumine omal soovil.</p> <p>Algtaseme raviskeem = ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI (täpsemalt atasanaviir, darunaviir või lopinaviir) või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir või NNRTI (täpsemalt efavirens, nevirapiin või rilpiviriin), neist igaüks manustatud koos kahe NRTI-ga.</p>		

Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu

Kahe eelnevalt ravi mittesaanud isikutel läbi viidud uuringu (P007 ja DRIVE-AHEAD) liidetud andmete koondanalüüsis täheldati 48. nädalal väiksemat kõrvaltoime tõttu ravi katkestanute osakaalu kombineeritud doraviriini (100 mg) ravirühmas (2,8%) võrreldes kombineeritud EFV ravirühmaga (6,1%) (ravierinevus -3,4%, p-väärtus 0,012).

Lapsed

Doraviriini efektiivsust hinnati kombinatsioonis lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiiliga (DOR/3TC/TDF) avatud üheharulises uuringus HIV-1 infektsiooniga noorukitel vanuses 12... < 18 aastat (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Patsientide ravieelne vanuse mediaan oli 15 aastat (vahemik: 12...17), 58% olid naissoost, 78% asiaadid ja 22% mustanahalised ning CD4+ T-rakkude arvu mediaan oli 713 raku/mm³ (vahemik: 84...1397). Pärast üleminekut DOR/3TC/TDF skeemile püsis 95%-l (41/43) viroloogilise supressiooniga patsientidest supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) 24. nädalal ning 93%-l (40/43) püsis supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) 48. nädalal.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada doraviriiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta inimese immuunpuudulikkuse viirus-1 (HIV-1) infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Doraviriini farmakokineetikat uuriti tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Doraviriini farmakokineetika on sarnane tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Tasakaaluseisund saabus üks kord ööpäevas manustamise korral üldjuhul 2. päeval, AUC_{0...24}, C_{max} ja C₂₄ akumulatsioonimäärad olid 1,2 kuni 1,4. Doraviriini tasakaaluseisundi farmakokineetika pärast 100 mg üks kord ööpäevas manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on esitatud alljärgnevalt:

Näitaja GM (% CV)	AUC _{0...24} µg•h/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doraviriin 100 mg üks kord ööpäevas	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geomeetriline keskmine, %CV: geomeetriline variatsioonikoeffitsient

Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2 tundi pärast annuse võtmist. Doraviriini hinnanguline absoluutne biosaadavus 100 mg tableti puhul on ligikaudu 64%.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Doraviriini ühekordse tableti manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga tervetele uuritavatele põhjustas doraviriini AUC ja C_{24} suurenemise vastavalt 16% ja 36%, kuid ei mõjutanud oluliselt C_{max} .

Jaotumine

Nagu näitas intravenoosse mikroannuse manustamine, on doraviriini jaotusruumala 60,5 l. Ligikaudu 76% doraviriinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

In vitro andmete alusel metaboliseerub doraviriin peamiselt CYP3A vahendusel.

Eritumine

Doraviriini lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 15 tundi. Doraviriin eritub peamiselt oksüdatiivse metabolismi teel CYP3A4 vahendusel. Muutumatu ravimpreparaadi eritumine sapiga võib soodustada doraviriini eliminatsiooni, kuid see eritumistee ei ole eeldatavasti märkimisväärne. Muutumatu ravimpreparaadi eritumine uriiniga on vähene.

Neerukahjustus

Doraviriini renaalne eritumine on vähene. Ühes uuringus võrreldi 8 raske neerukahjustusega isikut ja 8 neerukahjustuseta isikut. Ühekordse annuse järel oli doraviriini kontsentratsioon raske neerukahjustusega patsientidel 31% suurem. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas isikuid, kelle kreatiniini kliirens oli vahemikus 17...317 ml/min, ei avaldanud neerufunktsioon kliiniliselt olulist mõju doraviriini farmakokineetikale. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Doraviriini ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega ega dialüüsipatsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Doraviriini metabolism ja eritumine toimub peamiselt maksa kaudu. Ühes uuringus, kus võrreldi 8 mõõduka maksakahjustusega uuritavat (klassifitseeritud Child-Pugh skooriga B peamiselt entsefalopaatia ja astsiidi skooride suurenemise alusel) ja 8 ilma maksakahjustuseta uuritavat, ei esinenud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Doraviriini ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor C) patsientidel (vt lõik 4.2).

Lapsed

Doraviriini keskmised ekspositsioonid olid sarnased 54 noorukil vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellele manustati doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili uuringus IMPAACT 2014 (Protokoll 027) võrreldes täiskasvanutega pärast doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist (Tabel 7).

Tabel 7. Doraviriini farmakokineetika tasakaaluseisundis pärast doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist HIV-infektsiooniga noorukitele vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg

Näitaja*	Doraviriin [†]
AUC _{0...24} (µg•h/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)

*Esitatud geomeetrilise keskmisena (%CV: geomeetriline variatsioonikoefitsient)

†Populatsiooni farmakokineetika analüüsis (n = 54)

Lühendid: AUC = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala; C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon;
C₂₄ = kontsentratsioon 24 tunni pärast

Eakad

Uuringud hõlmasid väikest arvu 65-aastaseid ja vanemaid isikuid (n=36), kuid I faasi uuringus ega populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas vähemalt 65-aastastel uuritavatel võrreldes alla 65-aastastega. Annust ei ole vaja kohandada.

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei ole tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas.

Rass

Tervetel ja HIV-1 infektsiooniga uuritavatel doraviriiniga läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei tuvastatud kliiniliselt olulisi rassilisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel on läbi viidud reproduktsooniuuringud suukaudselt manustatava doraviriiniga ekspositsioonide juures, mis ületavad inimeste ekspositsioone pärast soovitatava annuse manustamist ligikaudu 9 korda (rotid) ja 8 korda (küülikud). See ei mõjutanud embrüofetaalset (rotid ja küülikud) ega pre-/postnataalset (rotid) arengut. Katsed tiinetel rottidel ja küülikutel näitasid, et doraviriin tungib läbi platsenta loote organismi, seejuures 20. gestatsioonipäeval täheldatud loote plasmakontsentratsioonid moodustasid kuni 40% (küülikud) ja 52% (rotid) emaslooma kontsentratsioonidest.

Suukaudselt manustatud doraviriin eritus lakteerivate rottide emapiima. Kontsentratsioonid piimas ületasid ligikaudu 1,5-kordselt emaslooma plasmakontsentratsioone.

Kartsinogeensus

Doraviriini pikaajalise suukaudse manustamise kartsinogeensusu uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud kartsinogeenset potentsiaali hinnanguliste kontsentratsioonide juures, mis ületasid inimeste kontsentratsioone pärast soovitatava annuse manustamist kuni 6 korda (hiired) ja 7 korda (rotid).

Mutageensus

Doraviriin ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* katsete seerias.

Fertiilsust kahjustav mõju

Puudus toime fertiilsusele, paaritumiskäitumisele või varasele embrüonaalsele arengule, kui doraviriini manustati rottidele kuni 7 korda suuremates annustes võrreldes inimeste kontsentratsioonidega pärast soovitatava annuse manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)

Tableti kate

Karnaubavaha (E903)
Hüpromelloos (E464)
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

Kasutada 35 päeva jooksul pärast pudeli esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Desikandipakikest ei tohi välja võtta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Säilitamistingimused pärast pudeli esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Igas karbis on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenist kork. Pudelis on ränigeelist desikandipakike.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- 1 pudel, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti;
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pifeltro 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
doravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake alla tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pifeltro

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pifeltro 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
doravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelake alla tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1332/001

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pifeltro 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid doraviriin (*doravirinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pifeltro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pifeltro võtmist
3. Kuidas Pifeltrot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pifeltrot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pifeltro ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pifeltro

Pifeltrot kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusvastasteks ravimiteks.

Pifeltro sisaldab toimeainena doraviriini – mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NNRTI).

Milleks Pifeltrot kasutatakse

Pifeltrot kasutatakse HIV infektsiooni raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg. HIV on viirus, mis põhjustab AIDSi (omandatud immuunpuudulikkuse sündroom). Te ei tohi Pifeltrot võtta, kui teie arst on öelnud, et viirus põhjustab teil doraviriini suhtes resistentset infektsiooni.

Pifeltrot peab kasutama kombinatsioonis teiste HIV ravimitega.

Kuidas Pifeltro toimib

Pifeltro kasutamine koos teiste ravimitega hoiab ära HIV viiruse paljunemise teie kehas. See aitab:

- vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse teie viiruskoormuseks);
- suurendada teie veres vere valgeliblede arvu, mida nimetatakse „CD4⁺ T⁺“. See muudab teie immuunsüsteemi tugevamaks, vähendades enneaegse surma riski ja võimalust nakatuda nakkushaigustesse, sest teie immuunsüsteem on nõrk.

2. Mida on vaja teada enne Pifeltro võtmist

Pifeltrot ei tohi võtta

- kui olete doraviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (krambiravimid)
 - rifampitsiin, rifapentiin (tuberkuloosi ravimid)
 - naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*, taimne ravim depressiooni ja ärevuse vastu) või ravimid, mis seda sisaldavad

- mitotaan (vähiravim)
- ensalutamiid (eesnäärmevähi ravim)
- lumakaftoor (tsüstilise fibroosi ravim)

Ärge võtke Pifeltrot, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Pifeltro võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Vt ka lõik „Muud ravimid ja Pifeltro“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pifeltro võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Immuunsüsteemi taastumise sündroom

See võib tekkida sel ajal, kui te alustate mis tahes HIV-vastase ravimi, sh selle ravimi võtmist. Teie immuunsüsteem võib muutuda tugevamaks ja hakata võitlema infektsioonidega, mis on teie kehas juba pikka aega varjatult olemas olnud. Rääkige oma arstile kohe, kui teil tekivad uued sümptomid pärast seda, kui olete alustanud HIV-ravimi võtmist.

Autoimmuunsed häired (seisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab tervet kehakudet) võivad tekkida ka pärast seda, kui te hakkate võtma ravimeid HIV-nakkuse raviks. Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi alustamist. Kui märkate mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid, nagu lihasnõrkus, nõrkus, mis algab käest ja jalgadest ning liigub keha kereosa poole, südamepekslemine, treemor või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest kohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kelle vanus on alla 12 aasta või kehakaal vähem kui 35 kg.

Pifeltro kasutamist lastel, kelle vanus on alla 12 aasta või kehakaal vähem kui 35 kg ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Pifeltro

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, kuna teised ravimid võivad mõjutada Pifeltro toimet ja Pifeltro võib mõjutada seda, kuidas mõned teised ravimid toimivad.

On mõningaid ravimeid, mida ei tohi võtta koos Pifeltroga. Vt loetelu lõigus „Pifeltrot ei tohi võtta“.

Pidage nõu oma arstiga, enne kui võtate järgmisi ravimeid koos Pifeltroga, sest on võimalik, et teie arst peab muutma teie poolt võetavate ravimite annuseid:

- bosentaan (kopsuhaiguse ravim)
- dabrafeniib (nahavähi ravim)
- lesinuraad (podagra ravim)
- modafiniil (liigse unisuse vastane ravim)
- naftsilliin (ravim mõningate bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- rifabutiin (ravim mõningate bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu tuberkuloos)
- telotristaatetüül (kõhulahtisuse ravim kartsinoidsündroomiga inimestele)
- tioridasiin (ravim psühhiaatriliste seisundite, nagu skisofreenia raviks)

Kui teie arst otsustab, et te peate võtma neid ravimeid koos Pifeltroga, tuleb võtta üks doraviriini tablett kaks korda ööpäevas (ligikaudu 12-tunniste vaheaegade järel).

Arst võib kontrollida teie vereanalüüse või jälgida teid kõrvaltoimete suhtes, kui te võtate järgmisi ravimeid koos Pifeltroga:

- siroliimus (ravim, mida kasutatakse keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast siirdamist)
- takroliimus (ravim, mida kasutatakse keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast siirdamist)

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, kes räägib teile Pifeltro võtmisega seotud riskidest ja kasust. Parem on hoiduda selle ravimi kasutamisest raseduse ajal, sest seda ravimit ei ole uuritud rasedatel ning on teadmata, kas see võib raseduse ajal kahjustada teie last.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge ettevaatlik autojuhtimisel, jalgrattaga sõitmisel või masinatega töötamisel, kui tunnete pärast selle ravimi võtmist pearinglust, väsimust või unisust.

Pifeltro tabletid sisaldavad laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu laktoosi, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Pifeltrot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Seda ravimit tuleb kasutada kombinatsioonis teiste HIV ravimitega.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus on 1 tablett üks kord ööpäevas. Kui te võtate teatud ravimeid, on võimalik, et arst peab muutma teie doraviriini annust. Vt ravimite loetelu lõigus „Muud ravimid ja Pifeltro“.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt (seda ei tohi purustada ega närida).
- Seda ravimit võib võtta koos toiduga või toidukordade vahel.

Kui te võtate Pifeltrot rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem kui soovitatav annus. Kui olete kogemata võtnud rohkem ravimit, pöörduge oma arsti poole.

Kui te unustate Pifeltrot võtta

- On tähtis, et te ei unusta võtmata ega jäta vahele selle ravimi annuseid.
- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub. Kuid kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud 12 tundi või vähem, jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, mida edasi teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Pifeltro võtmise

Kandke hoolt selle eest, et teil ei saaks see ravim otsa. Uuendage oma retsept või rääkige oma arstiga, enne kui see on päris otsa saanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- ebatavalised unenäod, uinumisraskused (unetus)
- peavalu, pearinglus, unisus
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine, kõhugaasid
- lööve
- väsimustunne

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- maksaensüümide (ALAT) aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- hirmuunenäod, depressioon, ärevus, ärrituvus, segasus, enesetapumõtted
- keskendumisraskused, mäluhäired, torkimistunne kätes ja jalgades, lihasjäikus, halva kvaliteediga uni
- kõrge vererõhk
- kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine või tursumine (kõhupuhitus), seedehäire, vedel väljaheide, maospasmid
- sügelus
- lihasevalu, liigesevalu
- nõrkustunne, üldine halb enesetunne

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- fosfaadi sisalduse vähenemine
- maksaensüümide (ASAT) aktiivsuse suurenemine
- lipaasi aktiivsuse suurenemine
- amülaasi aktiivsuse suurenemine
- hemoglobiini sisalduse vähenemine

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- agressiivsus, hallutsinatsioonid, raskused muutustega kohanemisel, meeleolumuutused, unes kõndimine
- hingamisraskus, suurenenud kurgumandlid
- tunne, et sool ei tühjene roojamisel täielikult
- nahapõletik allergia tõttu, punetus põskedel, ninal, lõual või laubal, vistrikud või punnid näos
- neerukahjustus, neeruprobleemid, neerukivid
- valu rinnus, külmatunne, valu, janu

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- magneesiumi sisalduse vähenemine
- kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pifeltrot säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“. See ravim tuleb ära kasutada 35 päeva jooksul pärast pudeli esmast avamist.
- Pudelil on desikandipakike, mis kaitseb tablette niiskuse eest. Hoidke desikandipakike pudelis ja ärge visake seda ära, enne kui olete ravimi ära tarvitanud.
- Hoidke pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pifeltro sisaldab

- Toimeaine on doraviriin 100 mg.
- Teised koostisosad on naatriumkroskarmelloos E468, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat E470b, mikrokristalliline tselluloos E460 ja veevaba kolloidne ränidioksiid E551. Õhukese polümeerikattega tableti kate sisaldab järgmisi koostisosi: karnaubavaha E903, hüpromelloos E464, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid E171 ja triatsetiin E1518.

Kuidas Pifeltro välja näeb ja pakendi sisu

Pifeltro on saadaval valge ovaalse õhukese polümeerikattega tabletina, mille ühel küljel on pimetrükis ettevõtte logo ja „700“ ning teine külj on sile.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- 1 pudel, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
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
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 0)
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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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
dpoc_austria@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
inform_pt@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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.