

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pifeltro 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg doravirint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

222 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Fehér, ovális alakú, 19,00 mm × 9,50 mm méretű tabletták, az egyik oldalán a vállalati logó és „700” szerepel mélynyomással, a másik oldala jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pifeltro más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva olyan humán immundeficiencia-vírus-1 (HIV-1) -fertőzött felnőttek, és legalább 35 kg testtömegű, 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akiknél nincs bizonyíték a nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI) csoportjába tartozó gyógyszerekkel szemben fennálló vagy korábbi rezisztenciára (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer egy 100 mg-os tablettát, szájon át bevéve, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Dózismódosítás

Ha a Pifeltro-t rifabutinnal adják egyidejűleg, naponta kétszer egy 100 mg-os Pifeltro tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel) (lásd 4.5 pont).

A doravirin más, közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását nem értékelték, de várható a doravirin koncentrációinak csökkenése. Ha az egyéb, közepesen erős CYP3A-induktorok (pl.: dabrafenib, leszinurad, boszentán, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotrisztát-etil) egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, naponta kétszer egy 100 mg-os Pifeltro tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).

Kihagyott dózis

A Pifeltro-t mielőbb be kell venni, és vissza kell térni a szokásos adagolási rendhez, ha a beteg a szokásos bevétel idejéhez képest 12 óránál rövidebb ideig nem vesz be egy dózis Pifeltro-t. Nem szabad bevenni a kihagyott dózist, hanem a következő dózist a szokásos, tervezett időben kell bevenni,

ha a beteg a szokásos bevétel idejéhez képest 12 óránál hosszabb ideig hagy ki egy dózis Pifeltro-t. A beteg nem vehet be egyszerre 2 dózist.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél nem szükséges a doravirin dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a doravirin dózisának módosítása. A doravirint sem végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, sem dializált betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a doravirin dózisának módosítása. A doravirint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a doravirin-expozíció növekedni fog-e a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ennélfogva elővigyázatosság javasolt a doravirin súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásakor (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Pifeltro biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Pifeltro-t szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni, és egészben kell lenyelni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás erős citokróm P450 CYP3A-enziminduktor gyógyszerekkel, mivel a doravirin plazmakoncentrációinak jelentős csökkenése várható, ami csökkentheti a Pifeltro hatásosságát (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ezek a gyógyszerek, a teljesség igénye nélkül az alábbiak:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- rifampicin, rifapentin;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*);
- mitotán;
- enzalutamid;
- lumakaftor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

NNRTI-szubsztitúciók és a doravirin alkalmazása

A doravirint nem értékelték olyan betegeknél, akiknél korábban bármely más antiretrovirális terápiával szemben virológiai sikertelenséget figyeltek meg. A betegbevonás során kimutatott, NNRTI-vel összefüggő mutációk a kizárási kritériumok közé tartoztak a II.b/III. fázisú vizsgálatokban. A különböző NNRTI-szubsztitúciók által eredményezett, csökkent klinikai hatásossággal összefüggő érzékenységszökkenés határértékét nem állapították meg (lásd 5.1 pont). Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű klinikai tapasztalat a doravirin olyan HIV-1 fertőzött betegeknél történő alkalmazásáról, akiknél igazolt az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszerekkel szembeni rezisztencia.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS)/toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek doravirint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben a forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalatok alapján (lásd 4.8 pont). A gyógyszer rendelésekor a betegeket tájékoztatni kell ezeknek a mellékhatásoknak a jeleiről és tüneteiről, és szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulása tekintetében. Ha ezek gyanítható jelei és tünetei jelentkeznek, a doravirin-tartalmú kezelést azonnal le kell állítani és egyéb megfelelő kezelést kell fontolóra venni. A klinikai státuszt szorosan monitorozni kell, és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. Ha egy betegnél a doravirin-tartalmú kezelés során olyan súlyos reakció jelenik meg, mint például a TEN, ennél a betegnél többé tilos doravirint tartalmazó kezelést újraindítani.

Alkalmazás CYP3A-induktorokkal

Körültekintéssel kell eljárni a doravirin olyan gyógyszerekkel együtt történő felírásakor, amelyek csökkenthetik a doravirin-expozíciót (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Immunreaktívációs szindróma

A kombinált antiretrovirális terápiával kezelt betegeknél immunreaktívációs szindrómáról számoltak be. Azoknál a betegeknél, akiknek az immunrendszere reagál, a kombinált antiretrovirális kezelés kezdeti szakaszában gyulladásos válaszreakció alakulhat ki a lassan progrediáló vagy reziduális opportunisták fertőzéseire (mint például a *Mycobacterium avium* fertőzés, a cytomegalovírus, a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) vagy a tuberculosis), ami további vizsgálatokat és kezelést tehet szükségessé.

Autoimmun betegségek (például Basedow-kór, autoimmun hepatitis, polymyositis és Guillain–Barré szindróma) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a megjelenésükig eltelt idő rendkívül változó, és a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Laktóz

A tabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek doravirinre gyakorolt hatásai

A doravirint elsősorban a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-t indukáló vagy gátló gyógyszerek várhatóan befolyásolják a doravirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). A doravirint nem szabad egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyek erős CYP3A-enziminduktorok, mivel a doravirin plazmakoncentrációk jelentős csökkenésének kialakulása várható, ami csökkentheti a doravirin hatásosságát (lásd 4.3 és 5.2 pont).

A közepesen erős CYP3A-induktor rifabutinnal történő egyidejű alkalmazás csökkentette a doravirin koncentrációit (lásd 1. táblázat). A doravirin rifabutinnal történő egyidejű alkalmazásakor a doravirin dózisát naponta kétszer 100 mg-ra kell emelni (a dózisokat körülbelül 12 óra eltéréssel kell bevenni) (lásd 4.2 pont).

A doravirin más, közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását nem értékelték, de várható a doravirin koncentrációinak csökkenése. Ha az egyéb, közepesen erős CYP3A-induktorok (pl.: dabrafenib, leszinurad, boszentán, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotrisztát-etil) egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, a doravirin dózisát naponta kétszer 100 mg-ra kell emelni (a dózisokat körülbelül 12 óra eltéréssel kell bevenni) (lásd 4.2 pont).

A doravirin és a CYP3A-inhibitor gyógyszerek egyidejű alkalmazása emelkedett doravirin plazmakoncentrációkat eredményezhet. A doravirin és a CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor azonban nincs szükség dózismódosításra.

A doravirin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

A doravirin naponta egyszeri, 100 mg-os dózisének valószínűleg nincs klinikailag jelentős hatása azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációira, amelyek abszorpciója és/vagy eliminációja a transzportproteinektől függ, vagy amelyeket a CYP-enzimek metabolizálnak.

A doravirin és a midazolám, egy érzékeny CYP3A-szubsztrát, együttes alkalmazása azonban 18%-os midazolám-expozíciócsökkenést eredményezett, ami arra utal, hogy a doravirin gyenge CYP3A induktor lehet. Ennélfogva körültekintően kell eljárni a doravirin olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazásakor, amelyek szűk terápiás tartományú, érzékeny CYP3A-szubsztrátok (pl.: takrolimus és szilolimusz).

Interakciós táblázat

Az 1. táblázat a doravirinnel kapcsolatos igazolt és egyéb, lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat mutatja be, de a felsorolás nem teljes (az emelkedést a ↑ jelzi, a csökkenést a ↓ jelzi, és azt, hogy nincs változás, a ↔ mutatja).

1. táblázat: A doravirin és más gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Savcsökkentő szerek		
antacid (alumínium- és magnézium-hidroxid belsőleges szuszpenzió) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Dózismódosítás nem szükséges.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Dózismódosítás nem szükséges.
omeprazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
Angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok		
lizinopril	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ lizinopril	Dózismódosítás nem szükséges.
Antiandrogének		
enzalutamid	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antibiotikumok		
nafcillin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Antikonvulzív szerek		
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbitál fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Antidiabetikumok		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Dózismódosítás nem szükséges.
kanagliflozin liraglutid szitagliptin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ szitagliptin	Dózismódosítás nem szükséges.
Hasmenés elleni szerek		
telotrisztát-etil	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Köszvény elleni és uricosuriás szerek		
leszinurad	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Mycobacterium ellenes szerek		
Egyszeri dózis rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Többszöri dózis rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (A CYP3A indukciója)	
rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (A CYP3A indukciója)	Ha a doravirint rifabutinnal adják egyidejűleg, a doravirin dózisát naponta kétszer 100 mg-ra kell emelni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Daganatellenes szerek		
mitotán	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Antipszichotikumok		
tioridazin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Azol típusú gombaellenes szerek		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
flukonazol itrakonazol pozakonazol vorikonazol	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Kalciumcsatorna-blokkolók		
diltiazem verapamil	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Cysticus fibrosis kezelésére alkalmazott szerek		
lumakaftor	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Endothelin-receptor antagonisták		
boszentán	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C elleni antivirális szerek		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (A CYP3A gátlása) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Dózismódosítás nem szükséges.
ledipasvir + szofoszbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg szofoszbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ szofoszbuvir 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)	Dózismódosítás nem szükséges.
szofoszbuvir/velpataszvir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
szofoszbuvir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
daklataszvir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
ombitaszvir/ paritaprevir/ritonavir és daszabuvir+/-ritonavir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása a ritonavir miatt)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
daszabuvir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
glekaprevir, pibrentaszvir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
ribavirin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
Gyógynövénykészítmények		
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
HIV antivirális szerek		
Fúzió- és entry inhibitorok		
enfuvirtid	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Dózismódosítás nem szükséges.
maravirok	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ maravirok	Dózismódosítás nem szükséges.
Proteáz inhibitorok		
ritonavir [†] -hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok (atazanavir, darunavir, foszamprenavir, indinavir, lopinavir, szakvinavir, tipranavir)	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása) ↔ hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok	Dózismódosítás nem szükséges.
kobicisztát-hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok (darunavir, atazanavir)	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása) ↔ hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Integráz szál transzfer inhibitorok		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (A BCRP gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
raltegravir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Dózismódosítás nem szükséges.
ritonavir [†] -hatásfokozóval kiegészített elvitegravir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása) ↔ elvitegravir	Dózismódosítás nem szükséges.
kobicisztát-hatásfokozóval kiegészített elvitegravir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása) ↔ elvitegravir	Dózismódosítás nem szükséges.
Nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NRTI-k)		
tenofovir-dizoproxil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Dózismódosítás nem szükséges.
lamivudin + tenofovir-dizoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir-dizoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Dózismódosítás nem szükséges.
abakavir	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ abakavir	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Dózismódosítás nem szükséges.
tenofovir-alafenamid	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↔ tenofovir-alafenamid	Dózismódosítás nem szükséges.
Immunszuppresszánsok		
takrolimusz szirolimusz	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↓ takrolimusz, szirolimusz (A CYP3A indukciója)	Monitorozni kell a takrolimusz- és a szirolimusz-koncentrációkat a vérben, mivel lehet, hogy változtatni kell ezeknek a szereknek az adagolásán.
Kináz-inhibitorok		
dabrafenib	Az interakciókat nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Opioid fájdalomcsillapítók		
metadon 20-200 mg QD egyénre szabott dózis, doravirin 100 mg QD	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Dózismódosítás nem szükséges.
buprenorfin naloxon	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ buprenorfin ↔ naloxon	Dózismódosítás nem szükséges.
Orális fogamzásgátlók		
0,03 mg etinil-ösztadiol/ 0,15 mg levonorgesztrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinil-ösztadiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgesztrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területeként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
norgesztimát/etinil-ösztadiol	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ norgesztimát/etinil-ösztadiol	Dózismódosítás nem szükséges.
Farmakokinetikai hatásnövelők		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
kobicisztát	Az interakciókat nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Pszichostimulánsok		
modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, naponta kétszer egy doravirin tablettát kell bevenni (körülbelül 12 óra eltéréssel).
Sedatívumok/hypnoticumok		
midazolám (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolám AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Dózismódosítás nem szükséges.
Sztatinok		
atorvasztatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvasztatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Dózismódosítás nem szükséges.
rozuvasztatin szimvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ rozuvasztatin ↔ szimvasztatin	Dózismódosítás nem szükséges.
↑ = emelkedés, ↓ = csökkenés, ↔ = nincs változás CI = konfidencia intervallum; SD = egyszeri dózis; QD = naponta egyszer; BID = naponta kétszer *AUC _{0-∞} az egyszeri dózis esetén, AUC ₀₋₂₄ a naponta egyszeri dózis esetén. †Az interakciót csak a ritonavirral értékelték.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A doravirin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Antiretrovirális Terhességi Regiszter

A terhesség alatt antiretrovirális gyógyszerek hatásának kitett betegeknél a maternális-fötális eredmények monitorozása érdekében Antiretrovirális Terhességi Regisztert hoztak létre. Ajánlott, hogy az orvosok regisztrálják a betegeiket ebbe a regiszterbe.

A doravirinnel végzett állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A doravirin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doravirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a doravirin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont).

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A doravirin fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. Az állatkísérletek a javasolt klinikai dózis mellett embereknél elért expozíciónál magasabb expozíciós szint mellett nem jelzik a doravirin fertilitásra gyakorolt káros hatását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pifeltro kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a doravirin-kezelés alatt fáradtságról, szédülésről és somnolentiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A beteg gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességének értékelésekor ezt figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A doravirinnel és 2 nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorral (NRTI) végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (4%) és a fejfájás (3%) volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT és DRIVE-AHEAD) a doravirin és 2 NRTI alkalmazásakor jelentett mellékhatások és a forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalatok az alábbiakban kerülnek felsorolásra, szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint. Az egyes gyakorisági kategóriákban belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazott doravirinnel asszociált mellékhatások táblázatos összefoglalása

Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Ritka	pustulosus bőrkütiés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	hypophosphatemia
Ritka	hypomagnesemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	abnormális álmok, insomnia ¹
Nem gyakori	rémálom, depresszió ² , szorongás ³ , irritabilitás, zavarodottság, öngyilkossági gondolatok

Gyakoriság	Mellékhatások
Ritka	agresszió, hallucináció, alkalmazkodási zavar, kedélyállapot-változás, somnambulismus
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	fejfájás, szédülés, somnolentia
Nem gyakori	figyelemzavar, memóriazavar, paresthesia, izomtónus-fokozódás, rossz minőségű alvás
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Ritka	dyspnoe, tonsilla hypertrophia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	hányinger, hasmenés, flatulentia, hasi fájdalom ⁴ , hányás
Nem gyakori	székrekedés, hasi diszkomfort ⁵ , hasi puffadás, dyspepsia, laza széklet ⁶ , gastrointestinalis motilitási zavarok ⁷
Ritka	rectalis tenesmus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	bőrkíütés ⁸
Nem gyakori	pruritus
Ritka	allergiás dermatitis, rosacea
Nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	myalgia, arthralgia
Ritka	csont- és izomrendszeri fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka	akut vesekárosodás, vesebetegség, hólyagkő, vesekő
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	fáradtság
Nem gyakori	gyengeség, rossz közérzet
Ritka	mellkasi fájdalom, hidegrázás, fájdalom, szomjúság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint ⁹
Nem gyakori	emelkedett lipázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett amilázszint, csökkent hemoglobinszint
Ritka	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben

Gyakoriság	Mellékhatások
¹ insomnia: insomnia, elalvási nehézség és alvászavar	
² depresszió: depresszió, depressziós hangulat, major depresszió és tartós depresszív kórkép	
³ szorongás: szorongás és generalizált szorongás	
⁴ hasi fájdalom: hasi fájdalom és gyomortáji fájdalom	
⁵ hasi diszkomfort: hasi diszkomfort és epigastriális diszkomfort	
⁶ laza széklet: laza széklet és abnormális széklet	
⁷ gastrointestinalis motilitási zavarok: gastrointestinalis motilitási zavarok, és gyakori székletürítés	
⁸ bőrkiütés: bőrkiütés, macularis bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, és urticaria	
⁹ emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és hepatocelluláris károsodás	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (SCAR), mint például toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek doravirint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil kombináció egyik hatóanyagaként alkalmazott doravirin biztonságosságát 45, virológiailag szuppresszált vagy korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött, 12 - < 18 éves gyermek és serdülő bevonásával egy nyílt elrendezésű vizsgálatban (IMPACT 2014 [027-es protokoll]) értékelték a 48. hétig. A biztonságossági profil gyermekek és serdülők esetében hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs információ a doravirin-túladagolás okozta potenciális akut tünetekről és jelekről.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, ATC-kód: J05AG06

Hatásmechanizmus

A doravirin a HIV-1 egy piridinon típusú, nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitora, és a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív gátlása útján gátolja a HIV-1 replikációját. A doravirin nem gátolja a humán cellularis DNS polimeráz alfát és bétát, sem a mitokondriális DNS polimeráz gammát.

Sejtenyészetekben mutatott vírusellenes aktivitás

A doravirin a HIV-1 vad típusú laboratóriumi törzseivel szemben $12,0 \pm 4,4$ nM-os EC_{50} -értéket mutatott, amikor 100%-os normál humán szérumban jelenlétében MT4-GFP riporter sejteket alkalmaztak. A doravirin a primer HIV-1 izolátumok széles paneljével (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) szemben vírusellenes aktivitást mutatott, 1,2 nM és 10,0 nM közé eső EC_{50} -érték mellett.

Vírusellenes aktivitás más HIV antivirális gyógyszerekkel történő együttes alkalmazáskor

A doravirin vírusellenes aktivitása az NNRTI-kkel (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin vagy rilpivirin); az NRTI-kkel (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, sztavudin, tenofovir dizoproxil vagy zidovudin); a PI-kkel (darunavir vagy indinavir); a fúziógátló enfuvirtiddel; a CCR5 co-receptor antagonistá maravirokkal; vagy az integráz szál transzfer inhibitor raltegravirrel történő együttes alkalmazáskor nem volt antagonisztikus.

Rezisztencia

Sejtenyészetekben

Doravirin-rezisztens törzsek szelektálódtak ki a sejtenyészetben, különböző eredetű és altípusú, vad típusú HIV-1-ből, valamint NNRTI-rezisztens HIV-1-ből indulva. A reverz transzkriptázban megfigyelt, újonnan megjelenő aminosav-szubsztitúciók közé tartozott: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L és Y318F. A V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L és Y318F szubsztitúciók 3,4-70-szeres érzékenységsökkenést eredményeztek a doravirinnel szemben. Az Y318F-fel együttesen előforduló V106A, V106M, V108I vagy F227C szubsztitúciók nagyobb érzékenységsökkenést eredményeztek a doravirinnel szemben, mint önmagában az Y318F; ami a doravirinnel szembeni érzékenység 10-szeres csökkenését jelentette. A gyakori NNRTI-rezisztencia mutációk (K103N, Y181C) nem szelektálódtak ki az *in vitro* vizsgálatban. A V106A (megközelítőleg 19-szeres változást eredményez) kezdeti szubsztitúcióként jelent meg a B vírusaltípusnál, az A és a C vírusaltípusnál pedig V106A vagy V106M jelent meg. Ezt követően az F227(L/C/V) vagy L234I jelent meg a V106 szubsztitúciók mellett (a kettős mutáció > 100-szoros változást eredményez).

Klinikai vizsgálatokban

Korábban nem kezelt felnőtt vizsgálati alanyok

A III. fázisú DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD vizsgálatokat olyan, korábban nem kezelt betegekkel ($n = 747$) végezték, amelyben az alábbi NNRTI-szubsztitúciók a kizárási kritériumok részét képezték: 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.

Az alábbi, de novo rezisztenciát figyelték meg a rezisztencia-analízis részhalmazban (a virológiai sikertelenség időpontjában vagy a vizsgálatból történő korai kilépéskor a betegeknél a HIV-1-RNS-szintje magasabb mint 400 kópia/ml, és rendelkeznek rezisztencia adatokkal).

3. táblázat: Rezisztencia kialakulása legfeljebb a 96. hétig a protokoll szerint definiált virológiai sikertelenség populációban + a vizsgálatból korán kilépett alanyok populációjában

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-k* (383)	DRV + r + NRTI-k* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Sikeres genotípus, n	15	18	32	33
Genotípusos rezisztencia				
DOR-ra vagy kontrollra (DRV vagy EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI alapgyógyszeres kezelésre	2 [†]	0	6	5
csak M184I/V	2	0	4	4
csak K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI-k a DOR karon: FTC/TDF (333) vagy ABC/3TC (50); NRTI-k a DRV+r karon: FTC/TDF (335) vagy ABC/3TC (48) [†] A vizsgálati alanyok FTC/TDF-et kaptak. ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r = ritonavir				

A reverz transzkriptázban mutatkozó, újonnan megjelenő doravirin-asszociált rezisztencia szubsztitúciók közé az alábbiak közül egy vagy több tartozott: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R és Y318Y/F.

Virológiailag szuppresszált felnőtt vizsgálati alanyok

A DRIVE-SHIFT vizsgálatot olyan, virológiailag szuppresszált betegek (N = 670) bevonásával végezték, akiknek kórtörténetében nem szerepelt sikertelen kezelés (lásd a Klinikai tapasztalat részt). A PI- vagy INI-alapú kezeléssel átállított betegeknél a doravirinnel, lamivudinnal, és tenofovirral szembeni genotípusos rezisztencia igazolt hiánya (az első kezelés megkezdése előtt) a beválasztási kritériumok részét képezte. A kizárási NNRTI-szubsztitúciók felsorolását lásd fent (DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD), a K103N, G190A és Y181C RT szubsztitúciók kivételével (a DRIVE-SHIFT vizsgálatban elfogadott). A dokumentált, kezelést megelőző rezisztencia-genotipizálás nem volt követelmény az NNRTI-alapú kezeléssel átállított betegek esetében.

A DRIVE-SHIFT klinikai vizsgálatban a kezdeti 48 hetes (azonnali áttérés, N = 447) vagy a 24 hetes (késleltetett áttérés, N = 209) DOR/3TC/TDF-kezelés alatt egyetlen vizsgálati alanynál sem jelentkezett genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia a DOR-ral, a 3TC-vel, vagy a TDF-fel szemben. Egy vizsgálati alanynál jelentkezett M184M/I RT mutáció és fenotípusos rezisztencia a 3TC-vel és az FTC-vel szemben a kiindulási kezelési sémával folytatott terápia során. A kiindulási (K103N, G190A, vagy Y181C RT) NNRTI-mutációkkal rendelkező 24 vizsgálati alany közül (11 az azonnali átállási csoportban, 13 a késleltetett átállási csoportban) egyiknél sem jelentkezett virológiai sikertelenség a 48. hétig vagy a kezelés felfüggesztésekor.

Gyermekek és serdülők

Az IMPAACT 2014 (027-es protokoll) klinikai vizsgálatban nem volt olyan, kiinduláskor virológiailag szuppresszált vizsgálati alany, aki megfelelt volna a rezisztencia-analízis kritériumainak. Egy, korábban nem kezelt vizsgálati alanynál – aki megfelelt a virológiai sikertelenség protokoll által előírt kritériumainak (2 egymást követő plazma HIV-1 RNS-teszt, amelynek eredménye ≥ 200 kópia/ml a 24. héten vagy azután) – értékelték a rezisztencia kialakulását; és nem mutattak ki genotípusos vagy fenotípusos rezisztenciát a doravirinnel szemben.

Keresztrezisztencia

A doravirint korlátozott számú, NNRTI-rezisztenciával rendelkező betegnél értékelték (K103N n = 7, G190A n = 1); valamennyi beteg vírusterhelési szintje < 40 kópia/ml-re szuppresszáldott a 48. héten. A különböző NNRTI-szubsztitúciók által eredményezett, csökkent klinikai hatásossággal összefüggő érzékenységszökkenés határértékét nem állapították meg.

100%-os normál humán szérum jelenlétében vizsgálva a gyakori, NNRTI-vel asszociált mutációkat hordozó HIV-1 laboratóriumi törzsek reverz transzkriptáz K103N, Y181C vagy K103N/Y181C szubsztitúciói a doravirinnel szembeni érzékenység kevesebb mint 3-szoros csökkenését mutatják a vad típusú vírushoz képest. *In vitro* vizsgálatokban a doravirin szuppresszálni tudta az alábbi, NNRTI-vel összefüggő szubsztitúciókat: K103N, Y181C és G190A mutációk, a klinikailag jelentős koncentrációk mellett.

Egy NNRTI-asszociált mutációkat tartalmazó, 96 különböző klinikai izolátumból álló panel esetén értékelték a doravirin érzékenységet, 10%-os foetalis bovin szérum jelenlétében. Az Y188L szubsztitúciót vagy az A98G, H221Y, P225H, F227C vagy Y318F szubsztitúcióval kombinált V106 szubsztitúciót tartalmazó klinikai izolátumok a doravirinnel szembeni érzékenység több mint 100-szoros csökkenését mutatták. Egyéb igazolt NNRTI-szubsztitúciók 5-10-szeres változást eredményeztek (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9); V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Az érzékenység 5-10-szeres csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.

A kezelés következtében kialakuló, doravirin rezisztencia-asszociált szubsztitúciók keresztrezisztenciához vezethetnek az efavirenzzel, a rilpivirinnel, a nevirapinnal és az etravirinnel szemben. Abból a 8 betegből, akiknél a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban magas szintű doravirin-rezisztencia alakult ki, a Monogram Phenosense vizsgálat alapján 6-nál állt fenn fenotípusos rezisztencia az EFV-re és a nevirapinra, 3-nál a rilpivirinre, és 3-nál állt fenn részleges rezisztencia az etravirinre.

Klinikai tapasztalat

Korábban nem kezelt, felnőtt betegek

A doravirin hatásosságát két III. fázisú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, aktív-kontrollos, korábban antiretrovirális kezelést nem kapott felnőtt, HIV-1-fertőzött betegekkel (n = 1494) végzett vizsgálatból (DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD) származó, 96. heti adatok elemzése alapján értékelték. Lásd az NNRTI-szubsztitúciókra – amelyek a kizárási kritériumok részét képezték – vonatkozó Rezisztencia részt.

A DRIVE-FORWARD-vizsgálatba 766 beteget randomizáltak, akik legalább 1 dózis 100 mg-os doravirint vagy 800 mg darunavirt + 100 mg ritonavirt kaptak naponta egyszer, mindkettőt emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (FTC/TDF) vagy abakavir/lamivudin kombinációval (ABC/3TC) együtt adva, a vizsgáló döntése szerint. A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 33 év volt (tartomány: 18-69 év), 86%-uknál volt a CD4+ T-sejt-szám magasabb mint 200 sejt/mm³, 84%-uk volt férfi, 27%-uk volt nem fehérbőrű, 4%-uknak volt hepatitis B vagy C társfertőzésük, 10%-uk anamnézisében szerepelt AIDS, 20%-uknál volt a HIV-1-RNS-szintje magasabb, mint 100 000 kópia/ml, 13%-uk kapott ABC/3TC-t és 87%-uk kapott FTC/TDF-t. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a terápiás csoportok között.

A DRIVE-AHEAD-vizsgálatba 728 beteget randomizáltak, akik legalább 1 dózis 100/300/245 mg-os doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil (DOR/3TC/TDF) vagy efavirenz/emtricitabint/tenofovir-dizoproxil (EFV/FTC/TDF) kaptak naponta egyszer. A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 31 év volt (tartomány: 18-70 év), 85%-uk volt férfi, 52%-uk volt nem fehérbőrű, 3%-uknak volt hepatitis B vagy C társfertőzésük, 14%-uk anamnézisében szerepelt AIDS, 21%-uknál volt a HIV-1-RNS-szintje magasabb mint 100 000 kópia/ml és 12%-uknál volt a CD4+ T-sejt-szám < 200 sejt/mm³. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a terápiás csoportok között.

A DRIVE-FORWARD és a DRIVE-AHEAD-vizsgálat 48. és 96. heti eredményeit a 4. táblázat mutatja be. A doravirin-alapú kezelések konzisztens hatásosságot mutatott a különböző demográfiai jellemzők és kiindulási prognosztikai faktorok mellett.

4. táblázat: Hatásossági válasz (< 40 kópia/ml, pillanatnyi eredmény módszer) kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. hét	83%	79%	84%	80%
Különbség (95%-os CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. hét*	72% (N = 379)	64% (N = 376)	76% (N = 364)	73% (N = 364)
Különbség (95%-os CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
48. heti eredmény (<40 kópia/ml) kiindulási tényezőnként				
HIV-1-RNS kópiák/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-sejt-szám, sejt/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 háttér kezelés				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	Nem alkalmazható	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)		
Vírusaltípus				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
nem B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
A CD4-sejt-szám kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása				
48. hét	193	186	198	188
96. hét	224	207	238	223

*A 96. hétnél bizonyos vizsgálati alanyokat, akiknél hiányzott a HIV-1-RNS, kizártak a vizsgálatból.

A P007 protokollszámú vizsgálat, egy II.b fázisú vizsgálat volt, amelyet korábban antiretrovirális terápiával nem kezelt, HIV-1-fertőzött betegek (n = 340) bevonásával végeztek.

A vizsgálat I. részében a vizsgálati alanyokat úgy randomizálták, hogy a 4-ből egy doravirin vagy EFV dózist kapjanak, mindkettőt FTC/TDF-el kombinációban. A 24. hét után minden doravirinre randomizált vizsgálati alanyunk újonnan vagy folytatólagosan 100 mg doravirint kezdtek el adni. További vizsgálati alanyokat randomizáltak a vizsgálat II. részében 100 mg doravirin vagy EFV alkalmazására mindkettőt FTC/TDF-el kombinációban. A vizsgálat mindkét részében a doravirint és az EFV-t vak elrendezésben adott kezelésként, az FTC/TDF-et pedig nyílt elrendezésben alkalmazták.

5. táblázat: Hatásossági válasz a 24. héten (pillanatnyi eredmény módszer)

	Doravirin 25 mg (N = 40) n (%)	Doravirin 50 mg (N = 43) n (%)	Doravirin 100 mg (N = 42) n (%)	Doravirin 200 mg (N = 41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N = 42) n (%)
HIV-1-RNS < 40 kópia/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Kezelési különbségek* (95%-os CI)[†]	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Átlag CD4-sejt-szám változás a kiinduláshoz képest (sejt/mm³)[‡]	154	113	134	141	121
*Egy pozitív érték a doravirint preferálja az efavirenzzel szemben. [†]A 95%-os CI-eket a Miettinen és Nurminen módszerrel számították, ahol a súlyok arányosak voltak az egyes rétegek méretéhez (szűrés HBV-1-RNS > 100 000 kópia/ml vagy ≤ 100 000 kópia/ml. [‡]A hiányzó adatok kezelése: Megfigyelt sikertelenség (OF, Observed Failure) módszer. A kiindulási CD4-sejtszámot vették alapul azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a meghatározott kezelést a hatásosság hiánya miatt hagyták abba. Megjegyzés: mind a doravirint, mind az efavirenzt emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal (FTC/TDF) alkalmazták.					

Virológiailag szuppresszált felnőtt vizsgálati alanyok

A ritonavir vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral, vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített elvitegravirral, vagy egy NNRTI-vel kombinációban alkalmazott, két nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóból álló kiindulási kezelési sémáról DOR/3TC/TDF-kezelésre történő áttérés hatásosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (DRIVE-SHIFT) értékelték virológiailag szuppresszált, HIV-1 fertőzött felnőttek bevonásával. A kiindulási kezeléskor a vizsgálati alanyoknak virológiailag szuppresszáltaknak (HIV-1 RNS < 40 kópia/ml) kellett lenniük a vizsgálatba történő belépés előtt legalább 6 hónapig, kórtörténetükben nem szerepelhetett korábbi virológiai sikertelenség, és szükséges volt a doravirinnel, a lamivudinval és a tenofovirral szemben rezisztenciát mutató RT szubsztitúciók igazolt hiánya (lásd a Rezisztencia részt). A vizsgálati alanyokat vagy a kiinduláskori DOR/3TC/TDF-re való áttérésre randomizálták (N = 447, Immediate Switch Group, [ISG], azonnali áttérési csoport) vagy a 24. hétig a kiindulási kezelésen való maradásra és akkor a DOR/3TC/TDF-re való áttérésre (N = 223, Delayed Switch Group, [DSG], késleltetett áttérési csoport) randomizálták. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok medián életkora 43 év volt, 16%-uk volt nő, és 24%-uk nem fehérbőrű volt.

A DRIVE-SHIFT vizsgálatban a DOR/3TC/TDF-kezelésre történő azonnali áttérés non-inferioritást mutatott a 48. héten, összehasonlítva a kiindulási kezelésen maradékkal a 24. héten, a HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya alapján megfigyeltek szerint. A kezelési eredmények a 6. táblázatban szerepelnek. Az összehasonlításhoz konzisztens eredményeket kaptak a 24. vizsgálati héten valamennyi kezelési csoportban.

6. táblázat: Hatásossági válasz (pillanatnyi eredmény módszer) a DRIVE-SHIFT vizsgálatban

Eredmény	DOR/3TC/TDF Naponta egyszer ISG 48. hét N = 447	Kiindulási kezelés DSG 24. hét N = 223
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml	90%	93%
ISG-DSG, különbség (95%-os CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya (%) a kapott kiindulási kezelés szerint		
Ritonavir- vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített PI	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Kobicisztát hatásfokozóval kiegészített elvitegravir	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya (%) a kiindulási CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) alapján		
< 200 sejt/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 sejt/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNS ≥ 40 kópia/ml†	3%	4%
A meghatározott időszakban nem volt virológiai adat	8%	3%
A vizsgálatból mellékhatás vagy elhalálozás miatt kilépett‡	3%	0
A vizsgálatból egyéb okok miatt kilépett§	4%	3%
Részt vesz a vizsgálatban, de a meghatározott időszakban nincs adat	0	0

*A kezelési különbségre vonatkozó 95%-os CI-t a rétegzéssel kiigazított Mantel–Haenszel-módszerrel kalkulálták.

†Azok a vizsgálati alanyok, akik abbahagyták a vizsgálati kezelést vagy kiléptek a vizsgálatból a 48. hét előtt az ISG esetében vagy a 24. hét előtt a DSG esetében a hatásosság hiánya vagy annak vesztese miatt, valamint a HIV-1 RNS ≥ 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok a 48. heti kontrollon az ISG esetében és a 24. heti kontrollon a DSG esetében.

‡Azok a vizsgálati alanyok, akik mellékhatás vagy haláleset miatt kiléptek a vizsgálatból, ha ebből nem volt virológiai adat nyerhető a kezelés során a meghatározott időszakban.

§Egyéb okok: követésből kimaradt, a vizsgálati kezeléssel kapcsolatos non-compliance, kezelőorvosi döntés, a protokolltól való eltérés, a vizsgálati alany kilépett a vizsgálatból.

Kiindulási kezelési séma = ritonavirral vagy kobicisztáttal hatásfokozott PI (különösen atazanavir, darunavir, vagy lopinavir), vagy kobicisztáttal hatásfokozott elvitegravir, vagy NNRTI (különösen efavirenz, nevirapin, vagy rilpivirin), valamennyit két NRTI-vel alkalmazva.

A gyógyszer szedésének korai abbahagyása nemkívánatos események miatt

Két, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatból (P007 és DRIVE-AHEAD) származó adatok összesített elemzésében a 48. hétre alacsonyabb volt a vizsgálatban való részvételt nemkívánatos események miatt abbahagyók aránya a kombinált (100 mg) doravirin-terápiás csoportban (2,8%), mint a kombinált EFV-terápiás csoportban (6,1%) (kezelési különbség -3,4%, p-érték 0,012).

Gyermekek és serdülők

A doravirin hatásosságát lamivudinnal és tenofovir-dizoproxillal kombinációban (DOR/3TC/TDF) egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatban értékelték, amelyet HIV-1-fertőzött, 12 – < 18 éves gyermekek és serdülők bevonásával végeztek (IMPAACT 2014 [027-es protokoll]).

A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 15 év volt (tartomány: 12 – 17 év), 58%-uk volt nő, 78%-uk volt ázsiai és 22%-uk volt feketebőrű; és a medián CD4+ T-sejt-szám 713 sejt/mm³ (tartomány: 84–1397) volt. A DOR/3TC/TDF-re történő áttérést követően a virológiailag szuppresszált vizsgálati alanyok 95%-a (43-ból 41) továbbra is szuppresszált volt (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a 24. héten és 93%-uk (43-ból 40) továbbra is szuppresszált volt (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a 48. héten.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a doravirin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a humán immundeficiencia-vírus-1 (HIV-1)-fertőzés kezelése indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A doravirin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1-fertőzött betegeknek vizsgálták. A doravirin farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak az egészséges vizsgálati alanyoknál és a HIV-1-fertőzött betegeknek. Naponta egyszeri adagolás mellett a dinamikus egyensúlyi állapot rendszerint a 2. napon került elérésre, és az AUC₀₋₂₄-, a C_{max}- és a C₂₄-értéknél az akkumulációs arány 1,2–1,4 volt. A doravirin populációs farmakokinetikai analízisen alapuló, dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai tulajdonságai naponta egyszer 100 mg doravirin HIV-1-fertőzött betegeknek történő alkalmazását követően az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

Paraméter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg×óra/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doravirin 100 mg naponta egyszer	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometriai átlag, % CV: variációs geometriai koefficiens

Szájon át történő adagolás után a plazma-csúcskoncentráció az adagolás után 2 órával alakul ki. A doravirin becsült abszolút biohasznosulása a 100 mg-os tabletta esetén megközelítőleg 64%.

Az étkezés hatása a felszívódásra

Az egészséges alanyoknak magas zsírtartalmú étkezéssel együtt adott egyetlen doravirin tabletta a doravirin AUC 16%-os és a C₂₄ 36%-os emelkedését eredményezte, míg a C_{max}-ot nem befolyásolta szignifikánsan.

Eloszlás

Egy intravénás mikrodózis adása alapján a doravirin eloszlási térfogata 60,5 liter. A doravirin megközelítőleg 76%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján a doravirint elsősorban a CYP3A metabolizálja.

Elimináció

A doravirin terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) megközelítőleg 15 óra. A doravirin elsősorban a CYP3A4 által mediált oxidatív metabolizmus útján eliminálódik. A gyógyszer változatlan formában történő biliaris excretiója hozzájárulhat a doravirin eliminációjához, de ez az eliminációs útvonal várhatóan nem jelentős. A gyógyszer változatlan formában, vizelettel történő excretiója kisebb jelentőségű.

Vesekárosodás

A doravirin renalis excretiója csekély. Egy 8, súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget 8, vesekárosodásban nem szenvedő beteggel összehasonlító vizsgálatban az egyszeri dóziszú doravirin expozíciója 31%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Egy populációs farmakokinetikai analízisben, amelyben olyan betegek vettek részt, akiknek a kreatinin-clearance-e 17 és 317 ml/perc között volt, a vesefunkció nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A doravirint végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy dialízist kapó betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A doravirint elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Nem volt klinikailag jelentős különbség a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban egy 8, közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű (elsősorban emelkedett encephalopathia- és ascites pontszám miatt Child–Pugh B stádiumba sorolt) és 8, májkárosodásban nem szenvedő vizsgálati alanyt összehasonlító vizsgálatban. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A doravirint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az átlag doravirin-expozíciók hasonlóknak bizonyultak az 54, 12 - < 18 éves és legalább 35 kg testtömegű gyermek és serdülő esetében, akik doravirint vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxilt kaptak az IMPAACT 2014 (027-es protokoll) vizsgálatban, mint a felnőttek esetében, akik doravirint vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxilt kaptak (7. táblázat).

7. táblázat: A doravirin dinamikus egyensúlyi állapotbeli farmakokinetikai tulajdonságai doravirin vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását követően 12 – < 18 éves és legalább 35 kg testtömegű, HIV-fertőzött gyermekek és serdülők esetében

Paraméter*	Doravirin [†]
AUC ₀₋₂₄ (µg × óra/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)
*Geometriai átlagban kifejezve (%CV: variációs geometriai koefficiens) [†] Populációs farmakokinetikai analízisből (n=54) Rövidítések: AUC=idő-koncentráció görbe alatti terület; C _{max} =maximális koncentráció; C ₂₄ =koncentráció 24 óra elteltével	

Idősek

Bár a vizsgálatban 65 éves és idősebb vizsgálati személyek korlátozott számban (n = 36) vettek részt, egy I. fázisú vizsgálatban és egy populációs farmakokinetikai analízisben nem azonosítottak a

doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatkozó, klinikailag jelentős különbségeket a legalább 65 éves betegek és a 65 évesnél fiatalabb betegek között. A dózis módosítása nem szükséges.

Nem

A doravirinre vonatkozóan nem azonosítottak klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a férfiak és a nők között.

Rassz

Nem azonosítottak klinikailag releváns, rasszbeli különbséget a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban az egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1-fertőzött betegeknél alkalmazott doravirin populációs farmakokinetikai analízise alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reproduktív toxicitás

A patkányoknak és nyulaknak szájon át adott doravirinnel végzett reprodukciós vizsgálatokban nem mutatkoztak embryo-foetalis (patkányok és nyulak) vagy a pre-/postnatalis (patkányok) fejlődésre gyakorolt hatások olyan expozíció mellett, ami megközelítőleg 9-szer (patkányok) és 8-szor (nyulak) magasabb volt a javasolt humán dózis melletti humán expozíciónál. A vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a doravirin a placentán keresztül átjut a magzatba, a 20. gesztációs napon a foetalis plazmakoncentráció a megfigyelt anyai koncentrációk legfeljebb 40%-a (nyulaknál) és 52%-a (patkányoknál).

A doravirin szájon át történő alkalmazást követően kiválasztódott a szoptató patkányok anyatejébe, és az anyatejben lévő koncentráció megközelítőleg 1,5-szerese volt az anyai plazmakoncentrációnak.

Karcinogenezis

A doravirin egerekkel és patkányokkal végzett hosszú távú, orális karcinogenitási vizsgálatai, melyeket az ajánlott humán dózis melletti expozíciót legfeljebb 6-szorosan meghaladó becsült expozíció (egerek) és 7-szeresen meghaladó expozíció (patkányok) mellett végeztek, nem mutattak a karcinogenitási potenciálra utaló bizonyítékokat.

Mutagenesis

A doravirin az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatssorozatokban nem bizonyult genotoxikusnak.

A fertilitás károsodása

A doravirin nem volt hatással a termékenységre, a párzási teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre, amikor a javasolt humán dózis melletti expozíció legfeljebb 7-szeresének megfelelő expozícióban patkányoknak adták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kroszkarmellóz-nátrium (E468)
hipromellóz-acetát-szukcinát
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát (E470b)
mikrokristályos cellulóz (E460)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Filmbevonat

karnaubaviasz (E903)
hipromellóz (E464)
laktóz-monohidrát
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

A tartály felbontását követő 35 napon belül használható fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A tartály első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden doboz egy polipropilén gyermekbiztonsági záras, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályt és egy szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések léteznek:

- 1 tartály, mely 30 db filmtablettát tartalmaz.
- 90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. július 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pifeltro 100 mg filmtabletta
doravirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg doravirint tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta
90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002 90 (3 × 30) tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pifeltro

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pifeltro 100 mg **film**tabletta
doravirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg doravirint tartalmaz **film**tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db **film**tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 × 30) tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pifeltro 100 mg filmtabletta doravirin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pifeltro, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pifeltro szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pifeltro-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pifeltro-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pifeltro, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Pifeltro?

A Pifeltro-t a HIV (humán immundeficiencia-vírus) -fertőzés kezelésére alkalmazzák. A „retrovírus elleni gyógyszerek”-nek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Pifeltro hatóanyaga a doravirin, amely egy nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló (NNRTI).

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Pifeltro?

A Pifeltro-t a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, és legalább 35 kg testtömegű 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A HIV az a vírus, ami az AIDS (szerzett immunhiányos szindróma) nevű betegséget okozza. Nem szabad a Pifeltro-t szednie, ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy az Önt megfertőző vírus ellenálló (rezisztens) a doravirinnel szemben.

A Pifeltro-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Hogyan hat a Pifeltro?

Más gyógyszerekkel kombinációban a Pifeltro úgy hat, hogy megakadályozza a HIV szaporodását az Ön szervezetében. Azáltal hat, hogy:

- csökkenti a HIV mennyiségét az Ön vérében (ezt az Ön „vírusterhelésének” nevezik).
- növeli a „CD4+ T-sejt” nevű fehérvérsejtek számát, ami erősítheti az Ön immunrendszerét. Ez csökkentheti Önél a gyenge immunrendszer miatti korai halálozás vagy fertőzések kockázatát.

2. Tudnivalók a Pifeltro szedése előtt

Ne szedje a Pifeltro-t

- ha allergiás a doravirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin (görcsrohamokra alkalmazott gyógyszerek);
 - rifampicin, rifapentin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*, a depresszió és a szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény) vagy az ezt tartalmazó készítmények;
 - mitotán (a daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer);
 - enzalutamid (a prosztaták kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - lumakaftor (a cisztás fibrózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ne szedje a Pifeltro-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Pifeltro szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Lásd még az „Egyéb gyógyszerek és a Pifeltro” részt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pifeltro szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát/toxikus epidermális nekrolízist jelentettek Pifeltro-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba a Pifeltro szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az ezekkel a súlyos bőrreakciókkal összefüggő, a 4. pontban leírt tünetetek bármelyikét észleli.

Immunreaktívációs szindróma

Ez akkor fordulhat elő, amikor Ön valamilyen HIV elleni gyógyszert kezd el szedni, beleértve a Pifeltro-t is. Immunrendszere erősebbé válhat, és elkezdhet küzdeni azok ellen a fertőzések ellen, amelyek hosszú ideje rejtve voltak az Ön szervezetében. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a HIV elleni gyógyszer szedésének elkezdése után bármilyen új tünet jelenik meg Önnél.

Autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, például izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek! A Pifeltro alkalmazását 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Pifeltro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert más gyógyszerek befolyásolhatják a Pifeltro hatását, és a Pifeltro szintén befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását.

Vannak bizonyos gyógyszerek, amelyeket tilos a Pifeltro-val szedni. Lásd a „Ne szedje a Pifeltro-t” részben szereplő felsorolást.

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Pifeltro mellett az alábbi gyógyszereket kezdi el szedni, mivel előfordulhat, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön gyógyszereinek adagját:

- boszentán (tüdőbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- dabrafenib (a bőrrák kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- leszinurad (a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- modafinil (a túlzott aluszékonyság kezelésére szolgáló gyógyszer);
- nafcillin (bizonyos baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- rifabutin (bizonyos baktériumok okozta fertőzések, például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- telotriztát-etil (a karcinoid szindrómás betegek hasmenésének kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- tioridazin (egyes pszichiátriai betegségek, például a skizofrénia kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy ezeket a gyógyszereket együtt kell alkalmaznia a Pifeltro-val, naponta kétszer egy tabletta doravirint kell szedni (körülbelül 12 óra eltéréssel).

Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön vérvizsgálati eredményeit, vagy figyelemmel kísérheti a mellékhatásokat, ha Ön a Pifeltro-t az alábbi gyógyszerekkel együtt szedi:

- szilolimusz (transzplantáció után az immunválasz szabályozására szolgáló gyógyszer);
- takrolimusz (transzplantáció után az immunválasz szabályozására szolgáló gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával a Pifeltro szedésének kockázatairól és előnyeiről. A Pifeltro szedését terhesség alatt lehetőleg kerülni kell. Ennek az az oka, hogy a Pifeltro-t nem vizsgálták terhességben, és nem ismert, hogy károsítja-e a magzatot.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Óvatosan vezessen gépjárművet, kerékpározzon vagy kezeljen gépeket, ha a gyógyszer bevétele után fáradt, szédül vagy álmos.

A Pifeltro tabletta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy a laktózza érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Pifeltro-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ezt a gyógyszert más, HIV elleni gyógyszerekkel kombinációban kell szedni.

Mennyit kell szednie?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1 tabletta. Bizonyos gyógyszerek szedése mellett lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett doravirin adagját; ezen gyógyszerek felsorolását lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Pifeltro” részben.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben kell lenyelni (ne törje össze és ne rágja szét).
- Ez a gyógyszer bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha az előírtnál több Pifeltro-t vett be

Ne vegyen be többet a javasolt adagnál! Ha véletlenül többet vett be, forduljon kezelőorvosához!

Ha elfelejtette bevenni a Pifeltro-t

- Fontos, hogy ne felejtse el, és ne hagyja ki a gyógyszer adagját.
- Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban a következő adagja 12 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időpontban vegye be a következőt, majd úgy folytassa a kezelést, mint azelőtt.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a Pifeltro szedését

Ne hagyja elfogyni a gyógyszert. Váltsa ki a receptjét vagy beszéljen kezelőorvosával, mielőtt az összes gyógyszere elfogy.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Hagyja abba a Pifeltro szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli: vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, melyeknek közepén gyakran hólyag van, a bőr hámlása, fekélyek a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemén. Ezen súlyos bőrelváltozások kialakulását megelőzheti láz és influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis) jelentkezése. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- szokatlan álmok, álmatlanság (inszomnia);
- fejfájás, szédülés, álmoság;
- hányinger (émelygés), hasmenés, hasi fájdalom, hányás, bélgázosság (puffadás);
- bőrküítés;
- fáradtság.

Laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- emelkedett májenzimsszint (glutamát-piruvát-transzamináz, GPT)

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- rémálmok, depresszió, szorongás, ingerlékenység, zavartság, öngyilkossági gondolatok;
- koncentrációs problémák, memóriazavarok, a kezek és a lábak bizsergése, izommerevség, rossz minőségű alvás;
- magas vérnyomás;
- székrekedés, hasi diszkomfort, hasi puffadás vagy felfúvódás, emésztési zavar, laza széklet, hasi görcsök;
- viszketés;

- izomfájdalom, ízületi fájdalom;
- gyengeségérzés, általános rossz közérzet.

Laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- csökkent foszfátszint;
- emelkedett májenzimszint (glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT);
- emelkedett lipátszint;
- emelkedett amilátszint;
- csökkent hemoglobinszint.

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- agresszió, hallucinációk, alkalmazkodási zavar változások esetén, hangulatváltozások, alvajárás;
- légszomj, megnagyobbodott mandulák;
- elégtelen székletürítés érzése;
- allergia miatti bőrgyulladás, az arc, az orr, az áll vagy a homlok kipirosodása, dudorok vagy pattanások az arcon;
- vesekárosodás, vesebetegség, vesekő;
- mellkasi fájdalom, fázás, fájdalom, szomjúság.

Laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- csökkent magnéziumszint;
- emelkedett kreatin-foszfokináz-szint.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg
hasi fájdalom, amelyet a máj gyulladása okoz.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pifeltro-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a tartály felbontása után 35 napon belül fel kell használni.
- A tartály egy nedvszívó anyagot tartalmaz, ami a nedvességtől védi a tablettákat. Tartsa a nedvszívó anyagot a tartály belsejében és ne dobja ki, amíg be nem szedi az összes gyógyszert.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pifeltro?

- A készítmény hatóanyaga: 100 mg doravirin.
- Egyéb összetevők: kroszkarmellóz-nátrium E468; hipromellóz-acetát-szukcinát; laktóz-monohidrát; magnézium-sztearát E470b; mikrokristályos cellulóz E460; és vízmentes kolloid szilícium-dioxid E551. A tabletták filmbevonatúak, a filmbevonat az alábbi

összetevőket tartalmazza: karnaubaviasz E903, hipromellóz E464; laktóz-monohidrát; titán-dioxid E171; és triacetin E1518.

Milyen a Pifeltro külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pifeltro fehér, ovális alakú filmtabletta formájában érhető el, az egyik oldalán a vállalati logó és „700” szerepel mélynyomással, a másik oldala jelöletlen.

A kiszerelések az alábbiak lehetnek:

- 1 tartály, mely 30 db filmtablettát tartalmaz.
- 90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály).

Az Ön országában nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.