

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pifeltro 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino (*doravirinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 222 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos spalvos, ovali, 19,00 mm x 9,50 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas bendrovės logotipas ir „700“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pifeltro derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skirtas 1 tipo žmogaus imunodeficitą viruso (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų bei 12 metų ir vyresnių paauglių, sveriančių bent 35 kg, gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg tabletė, vartojama per burną kartą per parą valgio metu ar nevalgius.

Dozės koregavimas

Jeigu Pifeltro skiriamas kartu su rifabutinu, reikia vartoti po vieną 100 mg Pifeltro tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų) (žr. 4.5 skyrių).

Doravirino skyrimas kartu su kitais vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais netirtas, tačiau tikėtina, kad doravirino koncentracija sumažės. Jeigu kitų vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (pvz., debrafenibo, lesinurado, bozentano, tioridazino, nafcilino, modafinilio, telotristato etilo) vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną 100 mg Pifeltro tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).

Praleista dozė

Jeigu pacientas praleido Pifeltro dozės vartojimą ir dar nepaėjo daugiau kaip 12 valandų nuo įprastinio jos vartojimo laiko, pacientas turi išgerti Pifeltro iškart prisiminęs, o toliau vaistinio preparato vartojimą tęsti įprastai. Jeigu pacientas praleido dozės vartojimą ir praėjo daugiau kaip

12 valandų, pacientui negalima vartoti praleistos dozės – kitą dozę jis turi vartoti įprastiniu laiku. Pacientui negalima vienu metu vartoti dviejų vaistinio preparato dozių.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi asmenys

Senyviems pacientams doravirino dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, doravirino dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems atliekama dializė (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, doravirino dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*). Nėra žinoma, ar ekspozicija doravirinui padidės vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl reikia laikytis atsargumo priemonių, kai doravirino skiriama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pifeltro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pifeltro būtina vartoti per burną, kartą per parą valgio metu ar nevalgius, o tabletę reikia nuryti nepažeistą (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs citochromo P450 CYP3A fermentų induktoriai, kadangi gali reikšmingai sumažėti doravirino koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti Pifeltro veiksmingumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Tokie vaistiniai preparatai išvardyti toliau (neapsiribojant tik šiais nurodytaisiais):

- karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;
- rifampicinas, rifapentinas;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*);
- mitotanas;
- enzalutamidas;
- lumakaftoras.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

NNATI substitucijos ir doravirino vartojimas

Doravirino poveikis nebuvo ištirtas pacientams, kuriems nebuvo pasiektas virusologinis atsakas anksčiau skiriant kurio nors kito antiretrovirusinio gydymo. Su NNATI susijusios mutacijos, nustatytos atrankos laikotarpio metu, buvo IIb/III fazės tyrimų vienu iš neįtraukimo kriterijų. Ribinės sumažėjusio jautrumo reikšmės, atsirandančios dėl įvairių NNATI substitucijų ir susijusios su klinikinio veiksmingumo sumažėjimu, nenustatytos (žr. 5.1 skyrių). Neturima pakankamai klinikinių duomenų, kad būtų galima pagrįsti doravirino skyrimą pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV-1 ir kuriems nustatytas atsparumas NNATI klasės vaistiniams preparatams.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Po vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, pateikimo į rinką buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) ar toksinę epidermio nekrolizę (TEN), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Skiriant vaistinį preparatą pacientams reikia nurodyti galimus odos reakcijų požymius ir simptomus bei juos atidžiai stebėti. Jeigu pacientui pasireiškia šias reakcijas galinčių rodyti požymių ir simptomų, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir prireikus apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę. Reikia atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę bei pradėti atitinkamą gydymą. Jeigu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojusiam pacientui išsivystė sunki reakcija, tokia kaip TEN, šiam pacientui daugiau niekada negalima atnaujinti gydymo šiais vaistiniais preparatais.

Vartojimas kartu su CYP3A induktoriais

Doravirino kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sumažinti ekspoziciją doravirinui, reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

Gauta pranešimų, kad pacientams skiriant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą pasireiškė imuninės sistemos reaktyvacijos sindromo atvejų. Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo pradžioje reaguojant pacientų imuninei sistemai, gali kilti uždegiminė reakcija į asimptomes ar likutines oportunistines infekcijas (pavyzdžiui, *Mycobacterium avium* infekciją, citomegaloviruso sukeltas infekcijas, *Pneumocystis jirovecii* pneumoniją [PCP] ar tuberkuliozę), dėl kurių gali prireikti papildomų tyrimų ir gydymo.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą, autoimuninę hepatitą, polimiozită ir Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromą), kurie pasireiškia imuninės reaktyvacijos metu; tačiau jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Laktozė

Tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis doravirinui

Doravirinas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A fermentui, todėl tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie skatina ar slopina CYP3A, darys įtaką doravirino klirensui (žr. 5.2 skyrių). Doravirino negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A fermento induktoriai, kadangi gali reikšmingai sumažėti doravirino koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti doravirino veiksmingumas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais rifabutinu, doravirino koncentracija sumažėjo (žr. 1 lentelę). Doravirino skiriant kartu su rifabutinu, doravirino dozę reikia padidinti iki po 100 mg du kartus per parą (šias dozes reikia vartoti maždaug kas 12 valandų) (žr. 4.2 skyrių).

Doravirino skyrimas kartu su kitais vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais netirtas, tačiau tikėtina, kad doravirino koncentracija sumažės. Jeigu kitų vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (pvz., debrafenibo, lesinurado, bozentano, tioridazino, nafcilino, modafinilio, telotristato etilo) vartojimo kartu išvengti negalima, doravirino dozę reikia padidinti iki po 100 mg du kartus per parą (šias dozes reikia vartoti maždaug kas 12 valandų) (žr. 4.2 skyrių).

Doravirino skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A inhibitoriai, doravirino koncentracija plazmoje gali padidėti. Tačiau doravirino skiriant kartu su CYP3A inhibitoriais, jo dozės koreguoti nereikia.

Doravirino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Doravirino skiriant 100 mg dozę kartą per parą, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kitų vaistinių preparatų, kurių absorbcija ir (arba) eliminacija priklauso nuo pernašos baltymų arba kurie yra metabolizuojami CYP fermentų, koncentracijoms plazmoje.

Tačiau doravirino paskyrus kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu, pastarojo ekspozicija sumažėjo 18 %, o tai rodo, kad doravirinas gali būti silpnas CYP3A induktorius. Todėl reikia laikytis atsargumo priemonių, kai doravirino skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs CYP3A substratai ir kuriems taip pat būdingas siauras terapinio poveikio langas (pvz., takrolimuzu ir sirolimuzu).

Vaistinių preparatų sąveikos lentelė

1 lentelėje nurodytos nustatytos ir kitos galimos doravirino sąveikos su vaistiniais preparatais, tačiau šis sąrašas nėra baigtinis (padidėjimas žymimas ↑, sumažėjimas žymimas ↓, o pokyčio nebuvimas žymimas ↔).

1 lentelė. Doravirino sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai		
antacidiniai vaistiniai preparatai (aluminio ir magnio hidroksido geriamoji suspensija) (20 ml SD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Dozės koreguoti nereikia.
pantoprazolas (40 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↓ doravirinas AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Dozės koreguoti nereikia.
omeprazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai		
lizinoprilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ lizinoprilis	Dozės koreguoti nereikia.
Antiandrogenai		
enzalutamidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
Antibiotikai		
nafcilinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai		
karbamazepinas okskarbazepinas fenobarbitalis fenitoinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto		
metforminas (1 000 mg SD, doravirinas 100 mg QD)	↔ metforminas AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Dozės koreguoti nereikia.
kanagliflozinas liragliutidas sitagliptinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ kanagliflozinas ↔ liragliutidas ↔ sitagliptinas	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai nuo viduriavimo		
telotristato etilas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Vaistiniai preparatai nuo podagros ir skatinantys šlapimo rūgšties išsiskyrimą		
lesinuradas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Vienkartinė rifampicino dozė (600 mg SD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Kartu vartoti negalima.
Kartotinės rifampicino dozės (600 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↓ doravirinas AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A indukcija)	
rifapentinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
rifabutinas (300 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↓ doravirinas AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A indukcija)	Jeigu doravirino skiriama kartu su rifabutinu, doravirino dozę reikia padidinti iki po 100 mg du kartus per parą dozės (vartojamų maždaug kas 12 valandų).
Priešnavikiniai vaistiniai preparatai		
mitotanas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai		
tioridazinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Azolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
ketokonazolas (400 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↑ doravirinas AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
flukonazolas itrakonazolas pozakonazolas vorikonazolas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A4 slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Kalcio kanalų blokatoriai		
diltiazemas verapamilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Cistinės fibrozės gydymas		
lumakaftoras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Endotelino receptorių blokatoriai		
bozentanas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
Priešvirusiniai vaistiniai preparatai nuo hepatito C		
elbasviras + grazopreviras (50 mg elbasviro QD + 200 mg grazopreviro QD, doravirinas 100 mg QD)	↑ doravirinas AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A slopinimas) ↔ elbasviras AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazopreviras AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Dozės koreguoti nereikia.
ledipasviras + sofosbuviras (90 mg ledipasviro SD + 400 mg sofosbuviro SD, doravirinas 100 mg SD)	↑ doravirinas AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasviras AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuviras 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)	Dozės koreguoti nereikia.
sofosbuviras/velpatasviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
sofosbuviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
daklatasviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
ombitasviras/ paritapreviras/ritonaviras ir dasabuviras+/- ritonaviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas dėl ritonaviro poveikio)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
dasabuviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
glekapreviras, pibrentasviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
ribavirinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
Augaliniai papildai		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Priešvirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV		
Susiliejo ir prasiskverbimo inhibitoriai		
enfuvirtidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ enfuvirtidas	Dozės koreguoti nereikia.
maravirokas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ maravirokas	Dozės koreguoti nereikia.
Proteazių inhibitoriai (PI)		
ritonaviru [†] sustiprintas PI poveikis (atazanaviras, darunaviras, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, sakvinaviras, tipranaviras)	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas) ↔ sustiprinti PI	Dozės koreguoti nereikia.
kobicistatu sustiprintas PI poveikis (darunaviras, atazanaviras)	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas) ↔ sustiprinti PI	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
Integrazės grandinės pernašos inhibitoriai		
dolutegraviras (50 mg QD, doravirinas 200 mg QD)	↔ doravirinas AUC 1,00 (0,89; 1,12) C_{max} 1,06 (0,88; 1,28) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegraviras AUC 1,36 (1,15; 1,62) C_{max} 1,43 (1,20; 1,71) C₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (BCRP slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
raltegraviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ raltegraviras	Dozės koreguoti nereikia.
ritonaviru [†] sustiprintas elvitegraviro poveikis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas) ↔ elvitegraviras	Dozės koreguoti nereikia.
kobicistatu sustiprintas elvitegraviro poveikis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas) ↔ elvitegraviras	Dozės koreguoti nereikia.
Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
tenofoviro dizoproksilis (245 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Dozės koreguoti nereikia.
lamivudinas + tenofoviro dizoproksilis (300 mg lamivudino SD + 245 mg tenofoviro dizoproksilio SD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudinas AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofoviras AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Dozės koreguoti nereikia.
abakaviras	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ abakaviras	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
emtricitabinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ emtricitabinas	Dozės koreguoti nereikia.
tenofoviras alafenamidas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↔ tenofoviras alafenamidas	Dozės koreguoti nereikia.
Imunosupresantai		
takrolimuzas sirolimuzas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↓ takrolimuzas, sirolimuzas (CYP3A indukcija)	Tirti takrolimuzo ir sirolimuzo koncentracijas kraujyje, kadangi gali reikėti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes.
Kinazių inhibitoriai		
dabrafenibas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Opioidiniai analgetikai		
metadono 20-200 mg QD individualizuota dozė, doravirinas 100 mg QD	↓ doravirinas AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadonas AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadonas AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Dozės koreguoti nereikia.
buprenorfinas naloksonas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ buprenorfinas ↔ naloksonas	Dozės koreguoti nereikia.
Geriamieji kontraceptikai		
0,03 mg etinilestradiolio/ 0,15 mg levonorgestrelis SD, doravirinas 100 mg QD	↔ etinilestradiolis AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrelis AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % CI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu
norgestimatas/ etinilestradiolis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ norgestimatas/ etinilestradiolis	Dozės koreguoti nereikia.
Farmakokinetiką skatinantys vaistiniai preparatai		
ritonaviras (100 mg BID, doravirinas 50 mg SD)	↑ doravirinas AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
kobicistatas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Psichostimuliantai		
modafinilis	Sąveika netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).
Raminamieji ir migdomieji		
midazolamas (2 mg SD, doravirinas 120 mg QD)	↓ midazolamas AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Dozės koreguoti nereikia.
Statinai		
atorvastatinas (20 mg SD, doravirinas 100 mg QD)	↔ atorvastatinas AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Dozės koreguoti nereikia.
rozuvastatinas simvastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina: ↔ rozuvastatinas ↔ simvastatinas	Dozės koreguoti nereikia.
↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – nėra pokyčio. CI – pasikliautinasis intervalas (angl. <i>confidence interval</i>); SD – vienkartinė dozė; QD – kartą per parą; BID – du kartus per parą. BCRP - <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> *AUC _{0-∞} vienkartinėi dozei, AUC ₀₋₂₄ dozuojant kartą per parą. †Sąveika tirta tik su ritonaviru.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie doravirino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Antiretrovirusinį gydymą vartojančiųjų nėštumų registras

Siekiant stebėti moterų nėštumų ir vaisių išeitis pacientėms, kurioms nėštumo metu buvo skirtas gydymas antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, sukurtas Antiretrovirusinį gydymą vartojančiųjų nėštumų registras. Gydytojai skatinami registruoti savo pacientės šiame registre.

Doravirino tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu doravirino geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar doravirinas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad doravirinas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie doravirino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kenksmingo doravirino poveikio vislumui neparodė, kai ekspozicija vaistiniam preparatui buvo didesnė nei susidaranti ekspozicija žmonėms vartojant rekomenduojamas vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pifeltro gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus reikia informuoti, kad doravirino vartojimo metu buvo pastebėta nuovargio, svaigulio ir mieguistumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

III fazės klinikinių doravirino ir 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) derinio tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (4 %) ir galvos skausmas (3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant doravirino ir 2 NATI derinį III fazės klinikinių tyrimų (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT and DRIVE AHEAD) metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Su doravirino vartojimu derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Retas	pustulinis išbėrimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Nedažnas	hipofosfatemija
Retas	hipomagnezemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga ¹
Nedažnas	košmarai, depresija ² , nerimas ³ , dirglumas, sumišimo būklė, mintys apie savižudybę
Retas	agresyvumas, haliucinacijos, adaptacijos

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	sutrikimas, pakitusi nuotaika, somnambulizmas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas
Nedažnas	dėmesio koncentracijos sutrikimas, atminties sutrikimas, parestezijos, padidėjęs raumenų tonusas, pablogėjusi miego kokybė
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažnas	hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Retas	dusulys, tonzilių hipertrofija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	pykinimas, viduriavimas, dujų susikaupimas žarnyne, pilvo skausmas ⁴ , vėmimas
Nedažnas	vidurių užkietėjimas, diskomforto pojūtis pilve ⁵ , pilvo pūtimas, dispepsija, minkštos išmatos ⁶ , virškinimo trakto peristaltikos sutrikimas ⁷
Retas	tiesiosios žarnos tenezmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	išbėrimas ⁸
Nedažnas	niežėjimas
Retas	alerginis dermatitas, rožinė
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažnas	mialgija, artralgija
Retas	skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Retas	ūminė inkstų pažeida, inkstų funkcijos sutrikimas, šlapimo takų akmenligė, inkstų akmenligė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	nuovargis
Nedažnas	astenija, negalavimas
Retas	krūtinės ląstos skausmas, šaltkrėtis, skausmas, troškulys
Tyrimai	
Dažnas	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ⁹
Nedažnas	padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas, sumažėjusi hemoglobino koncentracija
Retas	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

¹ Nemiga apima: nemigą, sunkumą užmigti ir miego sutrikimą.

² Depresija apima: depresiją, prislėgtą nuotaiką, didžiąją depresiją ir persistuojantį depresijos sutrikimą.

³ Nerimas apima: nerimą ir generalizuotą nerimo sutrikimą.

⁴ Pilvo skausmas apima: pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą.

⁵ Diskomforto pojūtis pilve apima: diskomforto pojūtį pilve ir diskomforto pojūtį epigastriume.

⁶ Minkštos išmatos apima: minkštas išmatas ir pakitusias išmatas.

⁷ Virškinimo trakto peristaltikos sutrikimas apima: virškinimo trakto peristaltikos sutrikimą ir sustiprėjusią žarnyno peristaltiką.

⁸ Bėrimas apima: bėrimą, makulinį bėrimą, eriteminį bėrimą, generalizuotą bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą ir dilgėlinę.

⁹ Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas apima: padidėjusį alanino aminotransferazės aktyvumą ir hepatoceliulinę pažeidą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Buvo nustatyta su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojimu susijusių sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), tokių kaip toksinė epidermio nekrolizė (TEN), atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Doravirino saugumas, jo skiriant doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio sudėtyje, buvo įvertintas 45 ŽIV-1 infekuotiems vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, kuriems nustatyta virusų supresija arba kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas, jiems dalyvaujant 48 savaičių trukmės atvirajame tyrime (IMPAACT 2014 [Protokolas 027]). Vaikų populiacijos asmenims nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į stebėtąjį suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Neturima informacijos apie galimus ūminio doravirino perdozavimo sukeliamus simptomus ar požymius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvirusiniai sisteminio poveikio vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AG06.

Veikimo mechanizmas

Doravirinas yra piridinono grupės ŽIV-1 nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius; vaistinis preparatas slopina ŽIV-1 dauginimąsi nekonkurenciniu būdu slopindamas ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT). Doravirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β polimerazių ir mitochondrinės DNR γ polimerazės.

Priešvirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Doravirinui nustatyta $12,0 \pm 4,4$ nM EC_{50} reikšmė prieš laukinio tipo (nemutavusias) laboratorines ŽIV-1 padermes, tyrimus atliekant 100 % normalaus žmogaus serumo terpėje ir naudojant MT4-GFP ląsteles. Nustatytas priešvirusinis doravirino aktyvumas prieš daugelį pirminių ŽIV-1 atskirtų padermių (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), kai EC_{50} reikšmės svyravo nuo 1,2 nM iki 10,0 nM.

Priešvirusinis aktyvumas derinyje su kitais priešvirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV

Nebuvo nustatyta antagonistinio priešvirusinio doravirino aktyvumo, vaistinio preparato derinant kartu su NNATI delavirdinu, efavirenzu, etravirinu, nevirapinu ar rilpivirinu; NATI abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviro dizoproksiliu ar zidovudinu; PI darunaviru ar indinaviru; susiliejimo inhibitoriumi enfuvirtidu; CCR5 receptorių blokatoriumi maraviroku; arba integrazės grandinės pernašos inhibitoriumi raltegraviru.

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Doravirinui atsparios viruso padermės buvo surinktos ląstelių kultūroje pradedant nuo skirtingų kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1, o taip pat NNATI atsparių ŽIV-1. Nustatytos atsparumą sukeliančios AT aminorūgščių substitucijos (pakeitimai) buvo tokios: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ir Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ir Y318F substitucijos nulėmė nuo 3,4 karto iki 70 kartų sumažėjusį jautrumą doravirinui. Y318F substitucija derinyje su V106A, V106M, V108I arba F227C nulėmė didesnę jautrumo doravirinui sumažėjimą nei esanti vien Y318F substitucija, kuri nulėmė 10 kartų sumažėjusį jautrumą doravirinui. Dažnos atsparumą NNATI sukeliančios mutacijos (K103N, Y181C) nebuvo atrinktos *in vitro* tyrimui. V106A mutacija (didinanti atsparumo tikimybę maždaug 19 kartų) buvo nustatyta kaip pradinė substitucija B potipio virusuose, o V106A ar M mutacijos – A ir C potipių virusuose. Be to, F227(L/C/V) ar L234I mutacijos nustatytos kartu su V106 substitucijomis (dviguba mutacija didina atsparumo tikimybę > 100 kartų).

Klinikinių tyrimų metu

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Į III fazės tyrimus, DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD, buvo įtraukti anksčiau negydyti pacientai (n = 747), o vienu iš neįtraukimo į tyrimą kriterijų buvo toliau išvardytos NNATI substitucijos: 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.

Atsparumo analizės pogrupyje (jį sudarė tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR daugiau kaip 400 kopijų/ml, kai nepasireiškė virusologinio atsako arba pacientas anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime, ir kuriems turimi atsparumo duomenys) buvo nustatytas toliau nurodytas naujai pasireiškęs atsparumas.

3 lentelė. Atsparumo išsivystymas iki 96-osios savaitės pagal protokolą apibrėžtoje virusologinio atsako nebuvimo populiacijoje ir anksčiau laiko dalyvavimą tyrime nutraukusiųjų populiacijoje

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NATI* (383)	DRV+r + NATI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Sėkmingas genotipas, n	15	18	32	33
Genotipinis atsparumas:				
DOR ar kontrolinė grupė (DRV ar EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)

NATI bazinis gydymas	2 [†]	0	6	5
Tik M184I/V	2	0	4	4
Tik K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

* NATI, skirti DOR vartojusiųjų grupėje: FTC/TDF (333) arba ABC/3TC (50); NATI, skirti DRV+r vartojusiųjų grupėje: FTC/TDF (335) arba ABC/3TC (48).
[†] Tiriamiesiems asmenims skirta FTC/TDF.
ABC – abakaviras; FTC – emtricitabinas; DRV – darunaviras; r – ritonaviras.

Buvo nustatyta viena ar keletas iš toliau išvardytų su atsparumu doravirinui susijusių AT substitucijų: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ir Y318Y/F.

Suaugę pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija

Į DRIVE-SHIFT tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija (N = 670) ir kuriems anksčiau nebuvo pasireiškęs atsako į gydymą nebuvimas (žr. skyrelį „Klinikinė patirtis“). Vienais iš įtraukimo kriterijų pacientams, kuriems buvo keičiamas gydymas iš schemų su PI arba INI, buvo dokumentuotas genotipinio atsparumo doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui nebuvimas (prieš paskiriant pirmąją gydymo schemą). Neįtraukimo kriterijais buvo nustatytos anksčiau nurodytos NNATI substitucijos (DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD tyrimams), išskyrus AT substitucijas K103N, G190A ir Y181C (jos buvo priimtinos įtraukiant į DRIVE-SHIFT tyrimą). Pacientams, kuriems gydymas buvo keičiamas iš schemų su NNATI, prieš pradėdant gydymą buvusio atsparumo genotipavimo dokumentavimas nebuvo reikalaujamas.

DRIVE-SHIFT klinikinio tyrimo laikotarpiu nė vienas tiriamajam asmeniui neatsirado genotipinio ar fenotipinio atsparumo DOR, 3TC ar TDF tiek iš pradžių paskyrus 48 savaičių trukmės gydymą DOR/3TC/TDF (iškart gydymą pakeitusiųjų grupėje, N = 447), tiek skiriant 24 savaičių trukmės gydymą DOR/3TC/TDF (toje grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas vėliau, N = 209). Vienam tiriamajam asmeniui išsivystė AT M184M/I mutacija bei fenotipinis atsparumas 3TC ir FTC, skiriant gydymą pradine schema. Nė vienas iš 24 tiriamųjų asmenų (11 asmenų iškart gydymą pakeitusiųjų grupėje, 13 asmenų gydymą vėliau pakeitusiųjų grupėje), kuriems tyrimo pradžioje jau buvo nustatytos NNATI mutacijos (AT K103N, G190A arba Y181C), iki pat 48-osios savaitės arba dalyvavimo tyrime nutraukimo metu nepasireiškė virusologinio atsako nebuvimas.

Vaikų populiacija

IMPAACT 2014 (Protokolas 027) klinikinio tyrimo duomenimis, nė vienas tiriamasis asmuo, kuriam tyrimo pradžioje buvo nustatyta virusų supresija, neatitiko kriterijų atsparumo analizei atlikti. Vienas tiriamasis asmuo, kuriam anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas ir kuris atitiko protokole apibrėžtus virusologinio atsako nebuvimo kriterijus (t. y. kai 24-ąją savaitę ar vėliau tyrimuose 2 kartus paeiliui plazmoje buvo nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 200 kopijų/ml), buvo ištirtas dėl atsparumo išsivystymo; genotipinio ar fenotipinio atsparumo doravirinui atsiradimo neaptikta.

Kryžminis atsparumas

Doravirino poveikis buvo įvertintas nedideliame skaičiui pacientų, kuriems nustatytas atsparumas NNATI (K103N n = 7, G190A n = 1); visiems pacientams 48-ąją savaitę nustatyta virusų supresija iki < 40 kopijų/ml. Ribinės sumažėjusio jautrumo reikšmės, atsirandančios dėl įvairių NNATI substitucijų ir susijusios su klinikinio veiksmingumo sumažėjimu, nenustatytos.

Laboratorinėms ŽIV-1 padermėms, turinčioms dažnas su atsparumu NNATI susijusias mutacijas K103N, Y181C arba K103N/Y181C AT substitucijas, nustatytas mažiau kaip 3 kartus sumažėjęs jautrumas doravirinui, lyginant su laukinio tipo viruso padermėmis, tyrimus atliekant 100 % normalaus žmogaus serume terpėje. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis, doravirinas galėjo susilpninti

šias su atsparumu NNATI susijusias substitucijas: K103N, Y181C ir G190A, kai susidarydavo kliniškai reikšmingos vaistinio preparato koncentracijos.

Buvo ištirtas 96 skirtingų klinikiniu būdu atskirtų padermių, kuriuose buvo su atsparumu NNATI-susijusių mutacijų, rinkinys, vertinant jų jautrumą doravirinui 10 % jaučių vaisių serumo terpėje. Nustatyta, kad klinikiniu būdu atskirtoms padermėms, kuriose buvo Y188L substitucija ar V106 substitucijos kartu su A98G, H221Y, P225H, F227C ar Y318F mutacijomis, buvo būdingas daugiau kaip 100 kartų sumažėjęs jautrumas doravirinui. Kitos nustatytos NNATI substitucijos lėmė 5-10 kartų mažesnio jautrumo tikimybę (G190S (5,7 karto), K103N/P225H (7,9 karto), V108I/Y181C (6,9 karto), Y181V (5,1 karto)). 5-10 kartų sumažėjusio jautrumo klinikinė reikšmė nežinoma.

Gydymo metu atsirandančios su atsparumu doravirinui susijusios substitucijos gali lemti kryžminį atsparumą efavirenzui, rilpivirinui, nevirapinui ir etravirinui. Tarp 8 pacientų, kuriems pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu išsivystė didelio laipsnio atsparumas doravirinui, 6 pacientams nustatytas fenotipinis atsparumas EFV ir nevirapinui, 3 pacientams – rilpivirinui, o 3 pacientams nustatytas dalinis atsparumas etravirinui, remiantis *Monogram Phenosense* tyrimo duomenimis.

Klinikinė patirtis

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Doravirino veiksmingumo duomenys pagrįsti 96 savaitių trukmės duomenų, gautų iš dviejų atsitiktinių imčių, daugiacentrių, dvigubai koduotų, veikliuoju preparatu kontroliuojamų, III fazės klinikinių tyrimų (DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD), analize. Šių tyrimų metu buvo tiriami anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai (n = 1 494). Žiūrėkite į Atsparumo skyrių dėl NNATI substitucijų, kurios buvo vienais iš neįtraukimo į tyrimą kriterijų.

DRIVE-FORWARD tyrimo metu 766 pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė arba 100 mg doravirino, arba darunaviro + ritonaviro 800 mg+100 mg kartą per parą, šių vaistinių preparatų tyrėjo pasirinkimu skiriant kartu su emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu (FTC/TDF) arba abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC). Tyrimo pradžioje pacientų amžiaus mediana buvo 33 metai (svyravo nuo 18 iki 69 metų), 86 % jų CD4⁺ T ląstelių kiekis buvo didesnis kaip 200 ląstelių/mm³, 84 % jų buvo vyriškosios lyties, 27 % buvo ne baltaodžiai, 4 % nustatyta gretutinė hepatito B ir (arba) C viruso infekcija, 10 % buvo diagnozuota AIDS, 20 % jų ŽIV-1 RNR kiekis buvo didesnis kaip 100 000 kopijų/ml, 13 % skirta ABC/3TC ir 87 % skirta FTC/TDF; šios ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašios.

DRIVE-AHEAD tyrimo metu 728 pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) arba efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio (EFV/FTC/TDF) kartą per parą. Tyrimo pradžioje pacientų amžiaus mediana buvo 31 metai (svyravo nuo 18 iki 70 metų), 85 % jų buvo vyriškosios lyties, 52 % buvo ne baltaodžiai, 3 % nustatyta gretutinė hepatito B arba C viruso infekcija, 14 % buvo diagnozuota AIDS, 21 % jų ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 12 % CD4⁺ T ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/mm³; šios ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašios.

DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD tyrimų metu nustatytos 48-osios ir 96-osios savaitių išeitys pateiktos 4 lentelėje. Nustatytas nuoseklus vaistinių preparatų schemų su doravirinu veiksmingumas, vertinant pagal visus demografinius ir pradinius prognostinius veiksnus.

4 lentelė. Pagrindžiamųjų tyrimų veiksmingumo rodikliai (< 40 kopijų/ml, Momentinis vertinimo pobūdis)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NATI (383)	DRV+r + 2 NATI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48-oji savaitė	83 %	79 %	84 %	80 %

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Skirtumas (95 % CI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96-oji savaitė*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Skirtumas (95 % CI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
48-osios savaitės išeitys (< 40 kopijų/ml) pagal pradinius veiksnius				
ŽIV-1 RNR kopijų/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 kiekis, ląstelių/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 %)
NATI bazinis gydymas				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NT	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viruso potipis				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Ne-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Vidutinis CD4 pokytis nuo pradinių reikšmių				
48-oji savaitė	193	186	198	188
96-oji savaitė	224	207	238	223

* Atliekant 96-osios savaitės duomenų analizę nebuvo įtraukiami duomenys tų tiriamųjų asmenų, kuriems neturėta ŽIV-1 RNR rodmenų.

P007 klinikinis tyrimas buvo IIb fazės tyrimas su anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytais ŽIV-1 infekuotais suaugusiais pacientais (n = 340). I dalyje pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta viena iš 4 doravirino dozių arba EFV, kiekvieno iš šių vaistinių preparatų skiriant derinyje su FTC/TDF. Po 24 savaičių visiems tiriamiesiems asmenims, kuriems anksčiau atsitiktine tvarka buvo skiriama doravirino, jo dozavimas buvo pakeistas į 100 mg doravirino dozės vartojimą (arba toliau buvo skiriama ši dozė). Į II dalį papildomai atsitiktine tvarka buvo įtraukta pacientų, kuriems buvo skiriama 100 mg doravirino dozė arba EFV, kiekvieno iš šių vaistinių preparatų skiriant derinyje su FTC/TDF. Abejose klinikinio tyrimo dalyse doravirino ir EFV buvo skiriama koduotu būdu, o FTC/TDF buvo skiriama atviruoju būdu.

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai po 24 savaitių (Momentinio vertinimo pobūdis)

	Doravirinas 25 mg (N = 40) n (%)	Doravirinas 50 mg (N = 43) n (%)	Doravirinas 100 mg (N = 42) n (%)	Doravirinas 200 mg (N = 41) n (%)	Efavirenas 600 mg (N = 42) n (%)
ŽIV-1 RNR < 40 kopijų/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Gydymo skirtumas* (95 % CI) †	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Vidutinis CD4 kiekio pokytis nuo pradinių reikšmių (ląstelių/mm³) ‡	154	113	134	141	121
* Teigiama reikšmė rodo palankesnę doravirino poveikį, lyginant su efavirenzu. † 95 % CI rodmenys apskaičiuoti naudojant <i>Miettinen ir Nurminen</i> metodą su svertiniu koeficientu, proporcingu kiekvieno paciento pogrupio dydžiui (atrankos metu ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml arba ≤ 100 000 kopijų/ml. ‡ Trūkstant duomenų įvertinimo pobūdis: nustatyto neveiksmingo gydymo pobūdis (angl. <i>Observed Failure [OF] approach</i>). Tiriamiesiems asmenims, kurie nutraukė paskirtą gydymą dėl nepakankamo veiksmingumo, buvo vertinami pradiniai CD4 ląstelių kiekio duomenys. Pastaba: tiek doravirinas, tiek ir efavirenas buvo skiriami kartu su emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu (FTC/TDF).					

Suaugę pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija

Pradinės gydymo schemos, kurią sudarė du nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai derinyje su ritonaviru ar kobicistatu sustiprintu PI, arba su kobicistatu sustiprintu elvitegraviru, arba su NNATI, keitimo į gydymą DOR/3TC/TDF veiksmingumas buvo ištirtas atlikus atsitiktinių imčių, atvirąjį klinikinį tyrimą (DRIVE-SHIFT); į šį tyrimą buvo įtraukti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, kuriems buvo nustatyta virusų supresija. Tiriamiesiems asmenims turėjo būti pasiekta virusų supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml) iki klinikinio tyrimo pradžios jiems bent 6 mėnesius skiriant pradinę gydymo schemą, taip pat jiems anksčiau neturėjo būti nustatyta virusologinio atsako nebuvimo ir turėjo būti dokumentuotas AT substitucijų, lemiančių atsparumą doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui, nebuvimas (žr. skyrelį „Atsparumas“). Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir vieniems gydymas į DOR/3TC/TDF buvo pakeistas jau nuo tyrimo pradžios [N = 447, Gydymo keitimo iškart grupė (GKIG)], o kitiems buvo tęsiamas gydymas pradine schema iki 24-osios savaitės ir tuomet gydymas buvo keičiamas į DOR/3TC/TDF [N = 223, Gydymo keitimo vėliau grupė (GKVG)]. Tyrimo pradžioje tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 43 metai, 16 % jų buvo moteriškosios lyties, o 24 % tiriamųjų asmenų buvo ne baltadžiai.

DRIVE-SHIFT tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydymą iškart pakeitus į DOR/3TC/TDF veiksmingumo rodmenys 48-ąją savaitę buvo ne prastesni nei 24-ąją savaitę nustatyti rodmenys toje grupėje, kurios tiriamiesiems asmenims buvo tęsiamas gydymas pradine schema, vertinant pagal tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalį. Gydymo rezultatai nurodyti 6 lentelėje. Panašūs rezultatai buvo stebimi, lyginant abi tiriamąsias grupes 24-ąją tyrimo savaitę.

6 lentelė. DRIVE-SHIFT tyrimo veiksmingumo rodikliai (Momentinis vertinimo pobūdis)

Išėitys	DOR/3TC/TDF kartą per parą GKIG 48-oji savaitė N = 447	Pradinė schema GKVG 24-oji savaitė N = 223
ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml	90 %	93 %
GKIG-GKVG, skirtumas (95 % PI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Tiriamųjų asmenų, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalis (%) pagal vartotą pradinę gydymo schemą		

Ritonaviru arba kobicistatu sustiprintas PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistatu sustiprintas elvitegraviras	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNATI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Tiriamųjų asmenų, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalis (%) pagal pradinį CD4⁺ T ląstelių kiekio rodmenį (ląstelių/mm³)		
< 200 ląstelių/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 ląstelių/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ŽIV-1 RNR kiekis ≥ 40 kopijų/ml[†]	3 %	4 %
Neturima virusologinių duomenų pasirinktu laikotarpiu	8 %	3 %
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl NR ar mirties [‡]	3 %	0
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kitų priežasčių [§]	4 %	3 %
Dalyvauja tyrime, tačiau trūksta duomenų pasirinktu laikotarpiu	0	0
* 95 % PI intervalas gydymo grupių skirtumui buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuojant koreguotąjį <i>Mantel-Haenszel</i> metodą. [†] Įskaitant tiriamuosius asmenis, kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą ar dalyvavimą tyrime iki 48-osios savaitės GKIG arba iki 24-osios savaitės GKVG dėl nepakankamo veiksmingumo arba veiksmingo poveikio išnykimo, bei tuos tiriamuosius asmenis, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo ≥ 40 kopijų/ml 48-ąją savaitę GKIG arba 24-ąją savaitę GKVG. [‡] Įskaitant tiriamuosius asmenis, kurie nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) pasireiškimo ar dėl mirties, ir dėl to pasirinktu laikotarpiu nebuvo galima gauti virusologinio atsako duomenų skiriant gydymą. [§] Kitos priežastys apima šias: tiriamasis asmuo neatvyko stebėjimo vizitui, netinkamai vartojo tiriamojo vaistinio preparato, dalyvavimas tyrime nutrauktas gydytojo sprendimu, nustatytas nukrypimas nuo tyrimo protokolo, dalyvavimas tyrime nutrauktas tiriamojo asmens pageidavimu. Pradinė gydymo schema – ritonaviru arba kobicistatu sustiprintas PI (būtent atazanaviras, darunaviras ar lopinaviras), arba kobicistatu sustiprintas elvitegraviras, arba NNATI (būtent efavirenzas, nevirapinas ar rilpivirinas), kiekvieną iš jų skiriant derinyje su dviem NATI.		

Dalyvavimo tyrime nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo

Atlikus apibendrintą duomenų, gautų iš dviejų klinikinių tyrimų su anksčiau negydytais pacientais (P007 ir DRIVE-AHEAD), analizę buvo nustatyta, kad apibendrintose doravirino (100 mg) vartojusiųjų grupėse mažesnė dalis pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių iki 48-osios savaitės (2,8 %), lyginant su apibendrintų EFV vartojusiųjų grupių duomenimis (6,1 %) (gydymo skirtumas -3,4 %, p reikšmė 0,012).

Vaikų populiacija

Doravirino veiksmingumas derinyje su lamivudinu ir tenofoviru dizoproksiliu (DOR/3TC/TDF) buvo įvertintas atlikus atvirąjį, vienos atšakos klinikinį tyrimą su ŽIV-1 infekuotais vaikų populiacijos pacientais nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų (IMPACT 2014 [Protokolas 027]).

Tyrimo pradžioje asmenų amžiaus mediana buvo 15 metų (svyravo nuo 12 iki 17 metų), 58 % jų buvo moteriškosios lyties, 78 % buvo azijiečiai, o 22 % buvo juodaodžiai. CD4⁺ T ląstelių kiekio mediana buvo 713 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 84 iki 1 397 ląstelių/mm³). Pradėjus skirti gydymą DOR/3TC/TDF, 95 % asmenų (41 iš 43), kuriems buvo nustatyta virusų supresija, ši supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml) išliko ir toliau 24-ąją savaitę, o 93 % asmenų (40 iš 43) ši supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml) išliko 48-ąją savaitę.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti doravirino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant žmogaus imunodeficitą viruso-1 (ŽIV-1) sukeltą infekciją. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Doravirino farmakokinetinės savybės buvo ištirtos sveikiems savanoriams asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams. Doravirino farmakokinetinės savybės sveikiems savanoriams asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams buvo panašios. Vaistinio preparato skiriant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija paprastai nusistovėdavo 2-ąją dieną, o akumuliacijos santykiai pagal AUC_{0-24} , C_{max} ir C_{24} rodmenis buvo 1,2-1,4. Doravirino farmakokinetinės savybės, nustatytos nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai po 100 mg vaistinio preparato dozės skyrimo kartą per parą ŽIV-1 infekuotiems pacientams, remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, pateikiamos toliau.

Rodmuo GV (% CV)	AUC_{0-24} $\mu g \cdot val./ml$	C_{max} $\mu g/ml$	C_{24} $\mu g/ml$
Doravirino 100 mg dozė kartą per parą	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GV – geometrinis vidurkis, % CV – geometrinis variacijos koeficientas			

Vaistinio preparato vartojant per burną, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 2 valandoms po dozės vartojimo. Apskaičiuotasis absoliutusias doravirino biologinis prieinamumas yra maždaug 64 % (skiriant 100 mg tabletes).

Maisto įtaka per burną vartojamo preparato absorbcijai

Paskyrus vieną doravirino tabletę su labai riebiu maistu sveikiems savanoriams asmenims, doravirino AUC ir C_{24} rodmenys padidėjo atitinkamai 16 % ir 36 %, tuo tarpu C_{max} rodmuo reikšmingai nepakito.

Pasiskirstymas

Paskyrus vaistinio preparato mikrodozę į veną, doravirino pasiskirstymo tūris yra 60,5 litro. Maždaug 76 % doravirino prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, doravirinas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A fermentui.

Eliminacija

Doravirino terminalinis pusinis laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 15 valandų. Doravirinas daugiausia eliminuojamas vykstant oksidaciniais metabolizmo procesams dalyvaujant CYP3A4 fermentui. Nepakitusio vaistinio preparato išsiskyrimas su tulžimi gali sudaryti tam tikrą eliminuojamo doravirino dalį, tačiau nesitikima, kad šis eliminacijos būdas būtų reikšmingas. Nepakitusio vaistinio preparato su šlapimu išsiskiria mažai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Doravirino per inkstus išsiskiria mažai. Tyrimo metu buvo lyginami 8 tiriamieji asmenys, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, su 8 tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi; nustatyta, kad po vienos dozės vartojimo ekspozicija doravirinui buvo didesnė 31 % asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Populiacinės farmakokinetikos analizės (į kurią buvo įtraukti asmenys, kurių kreatinino klirensas ($KrCl$) tarp 17 ml/min. ir 317 ml/min.)

duomenimis nustatyta, kad inkstų funkcija neturi kliniškai reikšmingos įtakos doravirino farmakokinetikai. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems atliekama dializė (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Doravirinas daugiausia metabolizuojamas ir eliminuojamas kepenyse. Tyrimo metu buvo lyginami 8 tiriamieji asmenys, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (klasifikuojamas kaip B klasės pagal *Child-Pugh*, pirmiausia dėl didesnių encefalopatijos ir ascito įvertinimo balų), su 8 tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo nesutrikusi; šio tyrimo metu kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Nustatytos vidutinės doravirino ekspozicijos 54 vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir sveriantiems bent 35 kg, kuriems IMPAACT 2014 (Protokolas 027) tyrimo metu buvo skiriama doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio, buvo panašios kaip ir suaugusiesiems, kuriems buvo skiriama doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Doravirino farmakokinetikos rodmenys nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nustatyti skiriant doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio ŽIV infekuotiems vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir sveriantiems bent 35 kg

Rodmuo*	Doravirinas†
AUC ₀₋₂₄ (µg•val/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)
*Pateikti geometriniai vidurkiai (% CV – geometrinis variacijos koeficientas) †Iš populiacinės farmakokinetikos analizės duomenų (n = 54) Santrumpos: AUC – plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive; C _{max} – didžiausioji koncentracija; C ₂₄ – koncentracija po 24 valandų	

Senyvi asmenys

Nors buvo įtrauktas tik nedidelis skaičius 65 metų ar vyresnių tiriamųjų asmenų (n = 36), I fazės klinikinio tyrimo metu ar populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų bent 65 metų amžiaus asmenims, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų asmenimis. Dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenų nenustatyta.

Rasė

Kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų tarp skirtingų rasių asmenų nenustatyta, remiantis doravirino populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis sveikiems asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis reprodukcijai

Buvo atlikti *per os* vartojamo doravirino poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, kai ekspozicijos maždaug 9 kartus (žiurkėms) ir 8 kartus (triušiams) viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD). Šių tyrimų metu nebuvo nustatyta poveikio embrionams ar vaisiams (žiurkėms ir triušiams) arba prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi (žiurkėms). Su nėščiomis žiurkių ir triušių patelėmis atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad doravirino patenka į vaisių per placentos barjerą, o vaistinio preparato koncentracija vaisiaus plazmoje sudaro iki 40 % (triušiams) ir iki 52 % (žiurkėms) patelių plazmoje nustatytų koncentracijų, išmatuotų 20-ąją gestacijos dieną.

Vaistinio preparato paskyrus *per os*, doravirino išsiskyrė į žindančių žiurkių patelių pieną, o vaistinio preparato koncentracija piene buvo maždaug 1,5 karto didesnė nei patelių plazmoje nustatytos koncentracijos.

Kancerogeninis poveikis

Ilgalaikių *per os* vartojamo doravirino kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, jokių kancerogeninio poveikio požymių nenustatyta, kai apskaičiuotosios ekspozicijos iki 6 kartų (pelėms) ir iki 7 kartų (žiurkėms) viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant ŽRD.

Mutageninis poveikis

In vitro ar *in vivo* atliktų tyrimų rinkinio duomenimis, doravirinas nebuvo genotoksiškas.

Vaisingumo sutrikimas

Su žiurkėmis atlikto tyrimo duomenimis, doravirino poveikio vislumui, poravimosi elgsenai ar ankstyvajam embrionų vystymuisi nenustatyta, kai ekspozicija iki 7 kartų viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant ŽRD.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Karnaubo vaškas (E903)

Hipromeliozė (E464)
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas (E1518)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

Pirmą kartą atidarius buteliuką vaistinį preparatą reikia suvartoti per 35 dienas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Neišimkite sausiklio. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Pirmą kartą atidarius buteliuką, laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje dėžutėje yra didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silicio gelio sausikliu.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių pakuotės:

- 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių;
- 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. lapkričio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. liepos 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pifeltro 100 mg plėvele dengtos tabletės
doravirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę nuryti nepažeistą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pifeltro

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pifeltro 100 mg plėvele dengtos tabletės
doravirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Tabletę nuryti nepažeistą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pifeltro 100 mg plėvele dengtos tabletės doravirinas (*doravirinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pifeltro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pifeltro
3. Kaip vartoti Pifeltro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pifeltro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pifeltro ir kam jis vartojamas

Kas yra Pifeltro

Pifeltro vartojamas ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) sukeltai infekcijai gydyti. Jis priklauso „antiretrovirusiniais vaistais“ vadinamų vaistų grupei.

Pifeltro sudėtyje yra veikliosios medžiagos doravirino – nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus (NNATI).

Kam Pifeltro vartojamas

Pifeltro vartojamas ŽIV sukeltai infekcijai gydyti suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 35 kg. ŽIV yra virusas, sukeliantis AIDS (įgytą imunodeficito sindromą, angl. *acquired immune deficiency syndrome*). Nevartokite Pifeltro, jeigu gydytojas nurodė, kad Jums infekciją sukeliantis virusas yra atsparus doravirinui.

Pifeltro būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV.

Kaip Pifeltro veikia

Vartojamas kartu su kitais vaistais, Pifeltro apsaugo, kad Jūsų organizme nesidaugintų ŽIV virusai. Vaistas Jums padeda:

- mažindamas ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (tai vadinama „virusų kiekiu“ Jūsų organizme);
- didindamas baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų CD4⁺ T, kiekį. Dėl to Jūsų imuninė sistema gali sustiprėti. Tai gali sumažinti Jūsų ankstyvojo mirtingumo riziką ar galimybę susirgti užsikrėtus infekcijomis, nes infekcinė liga gali pasireikšti dėl Jūsų imuninės sistemos nusilpimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pifeltro

Pifeltro vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija doravirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:
 - karbamazepino, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino (vaistų nuo traukulių);
 - rifampicino, rifapentino (vaistų nuo tuberkuliozės);
 - jonažolės (*Hypericum perforatum*, augalinio vaisto, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti) arba preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės;
 - mitotano (vėžiui gydyti skirto vaisto);
 - enzalutamido (prostatos vėžiui skirto vaisto);
 - lumakaftoro (cistinei fibrozei gydyti skirto vaisto).

Nevartokite Pifeltro, jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Pifeltro pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Taip pat žiūrėkite poskyrį „Kiti vaistai ir Pifeltro“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pifeltro.

Sunkios odos reakcijos

Buvo nustatyta su Pifeltro vartojimu susijusių sunkių odos reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės, pasireiškimo atvejų. Jeigu pastebėtumėte bet kokių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų (nurodytų 4 skyriuje), nedelsdami nutraukite Pifeltro vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

Toks reiškinys gali pasireikšti, kai pradėdate vartoti vaistų nuo ŽIV, įskaitant ir šį vaistą. Jūsų imuninė sistema gali sustiprėti ir pradėti kovoti su infekcijomis, kurios ilgą laiką slapta tūnojo Jūsų organizme. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pradėjus vartoti vaisto nuo ŽIV Jums atsirastų bet kokių naujų simptomų.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniams kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams.

Pifeltro vartojimas jaunesniams kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Pifeltro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai reikalinga todėl, kad kiti vaistai gali daryti įtaką Pifeltro poveikiui, o Pifeltro vartojimas gali daryti įtaką kai kurių kitų kartu vartojamų vaistų poveikiui.

Kai kurių vaistų kartu su Pifeltro vartoti draudžiama. Jie išvardyti poskyryje „Pifeltro vartoti negalima“.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami kartu su Pifeltro vartoti toliau išvardytų vaistų, kadangi gydytojui gali tekti koreguoti Jūsų vartojamų vaistų dozes:

- bozentano (plaučių ligoms gydyti skirto vaisto);
- dabrafenibo (odos vėžiui gydyti skirto vaisto);

- lesinurado (podagrai gydyti skirto vaisto);
- modafinilio (pernelyg stipriam mieguistumui gydyti skirto vaisto);
- nafcilino (kai kurioms bakterinėms infekcijoms gydyti skirto vaisto);
- rifabutino (kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti skirto vaisto);
- telotristato etilo (karcinoidiniu sindromu sergantiems asmenims viduriavimui gydyti skirto vaisto);
- tioridazino (psichikos sutrikimams, tokiems kaip šizofrenija, gydyti skirto vaisto).

Jeigu gydytojas nusprendžia, kad Jūs turėtumėte šių vaistų vartoti kartu su Pifeltro, reikia vartoti po vieną doravirino tabletę du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų).

Gydytojas gali paskirti Jums atlikti kraujo tyrimus arba stebėti Jūsų būklę dėl galimo šalutinio poveikio pasireiškimo, jeigu kartu su Pifeltro vartojate toliau nurodytų vaistų:

- sirolimuzo (Jūsų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos (organo persodinimo) skirto vaisto);
- takrolimuzo (Jūsų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos skirto vaisto).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl Pifeltro vartojimo rizikos ir naudos. Šio vaisto nėštumo metu geriau nevartoti. Taip yra todėl, kad vaisto poveikis nėštumo metu neištirtas ir nėra žinoma, ar jis gali pakenkti nėščių moterų vaisiui.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Laikykitės atsargumo priemonių prieš vairuodami, važiuodami dviračiu ar valdydami mechanizmus, jeigu po šio vaisto vartojimo jaučiate nuovargį, galvos svaigimą ar mieguistumą.

Pifeltro tablečių sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Pifeltro

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Šio vaisto būtina vartoti derinyje su kitais vaistais nuo ŽIV.

Kokią dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė kartą per parą. Jeigu kartu vartojate tam tikrų vaistų, gydytojas gali Jums paskirti vartoti kitokį doravirino kiekį. Žiūrėkite poskyrį „Kiti vaistai ir Pifeltro“, kuriame pateiktas šių vaistų sąrašas.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletetę nurykite nepažeistą (jos negalima traiškyti ar kramtyti).
- Šį vaistą galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Pifeltro dozę?

Nevartokite didesnės dozės nei rekomenduojama. Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Pifeltro

- Svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozių vartojimo.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, išgerkite ją iškart prisiminę. Tačiau jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę vartokite įprastu laiku. Vėliau tęskite gydymą įprasta schema.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu nesate tikri, ką reikėtų daryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Pifeltro

Stenkitės nepristigti šio vaisto. Prieš pabaigiant jį vartoti, kreipkitės į gydytoją, kad išrašytų naują receptą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nedelsdami nutraukite Pifeltro vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų simptomų: rausvas nepakilusias, į taikinį panašias ar apskritas dėmes ant liemens, kurių centre dažnai gali būti pūslių, odos lupimasi, opas burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, ant lytinių organų ar ant akių. Ši sunkų odos išbėrimą gali lydėti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (tai Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės požymiai). Šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- nenormalūs sapnai, sunkumas užmigti (nemiga);
- galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas, dujų susikaupimas žarnyne;
- bėrimas;
- nuovargio jausmas.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- padidėjusį kepenų fermentų (ALT) aktyvumą.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų:

- košmarai, depresija, nerimas, dirglumas, sumišimas, mintys apie savižudybę;
- dėmesio koncentracijos sutrikimas, atminties sutrikimas, ilgčiojimo pojūtis plaštakose ir pėdose, raumenų sustingimas, pablogėjusi miego kokybė;
- padidėjęs kraujospūdis;
- vidurių užkietėjimas, diskomforto pojūtis pilve, išpūstas pilvas (pilvo pūtimas), nevirškinimas, minkštos išmatos, skrandžio spazmai;
- niežulys;
- raumenų skausmas, sąnarių skausmas;
- silpnumo pojūtis, bendrojo negalavimo pojūtis.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį;
- padidėjusį kepenų fermentų (AST) aktyvumą;
- padidėjusį lipazės aktyvumą;

- padidėjusį amilazės aktyvumą;
- sumažėjusį hemoglobino kiekį.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų:

- agresyvumas, haliucinacijos, sunkumas prisitaikyti prie pokyčių, pakitusi nuotaika, vaikščiojimas per miegus;
- pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjusios tonzilės;
- nevisiško pasituštinimo pojūtis;
- alergijos sukeltas odos uždegimas, skruostų, nosies, smakro ar kaktos sričių odos paraudimas, gumbeliai ar spuogeliai veide;
- inkstų pažaida, inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų akmenligė;
- krūtinės ląstos skausmas, šaltkrėtis, skausmas, troškulys.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį magnio kiekį;
- padidėjusį kreatinfosfokinazės aktyvumą.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:

- pilvo skausmas dėl kepenų uždegimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pifeltro

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmą kartą atidarius buteliuką, šį vaistą reikia suvartoti per 35 dienas.
- Buteliuke yra sausiklis, apsaugantis tabletes nuo drėgmės. Šį sausiklį laikykite buteliuko viduje ir jo neišmeskite, kol nebaigsite vartoti visų šiame buteliuke esančių tablečių.
- Buteliuką laikykite sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pifeltro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra doravirinas (100 mg).
- Pagalbinės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska E468, hipromeliozės acetatas sukcinatas, laktozė monohidratas, magnio stearatas E470b, mikrokristalinė celiuliozė E460 ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas E551. Tabletės padengtos plėvele, o plėvelės sudėtyje yra toliau išvardytų medžiagų: karnaubo vaško E903, hipromeliozės E464, laktozės monohidrato, titano dioksido E171 ir triacetino E1518.

Pifeltro išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pifeltro yra baltos spalvos, ovali, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas bendrovės logotipas ir „700“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių pakuotės:

- 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių;

- 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių).

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

România

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.