

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pifeltro 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 222 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola bajda, ta' għamla ovali, b'daqs ta' 19.00 mm x 9.50 mm, imnaqqxa bil-logo tal-kumpanija u 700 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pifeltro huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' adulti, u adolexxenti b'e'tà ta' 12-il sena u aktar li jiżnu tal-anqas 35 kg infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1 (HIV-1, *human immunodeficiency virus-1*) mingħajr xhieda fil-passat jew fil-preżent ta' rezistenza għall-klassi ta' inibituri mhux nucleoside ta' reverse transcriptase (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 100 mg li tittiehed mill-halq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Agġustament fid-doża

Jekk Pifeltro jingħata flimkien ma' rifabutin, għandha tittiehed pillola waħda ta' 100 mg ta' Pifeltro darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin) (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti ta' doravirine flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A ma' giex evalwat, iżda huma mistennija konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' doravirine. Jekk l-ġhoti flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A (eż., dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) ma' jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' 100 mg ta' Pifeltro darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).

Doża maqbuża

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Pifeltro fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih is-soltu tittiehed, il-pazjent għandu jieħu Pifeltro kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda normali tat-tehid tad-doži. Jekk pazjent jaqbez doża b'aktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u

minflok għandu jiehu d-doża li jkun imiss fil-hin skedat tas-soltu. Il-pazjent m'għandux jiehu 2 doži f'daqqa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' doravirine f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' doravirine f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat, jew sever tal-kliewi. Doravirine ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju u ma ġiex studjat f'pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' doravirine f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Klassi A ta' Child-Pugh) jew moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) tal-fwied. Doravirine ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh). Mhux magħruf jekk l-esponiment għal doravirine jżidiedx f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta doravirine jingħata lill-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pifeltro fi tfal b'età anqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pifeltro għandu jittiehed mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta u jimbela' shih (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija tal-enzima taċ-ċitokrom P450 CYP3A huwa kontraindikata minhabba li huwa mistenni li jsehh tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' Pifeltro (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu, iżda mhumiex limitati għal dawn li ġejjin:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentine
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- mitotane
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sostituzzjonijiet ta' NNRTI u l-użu ta' doravirine

Doravirine ma ġiex evalwat f'pazjenti b'falliment virologiku preċedenti għal xi terapija antiretrovirali oħra. Mutazzjonijiet assoċjati ma' NNRTI osservati waqt *screening* kienu parti mill-kriterji ta' esklużjoni fl-istudji ta' Fażi 2b/3. Ma ġiex stabbilit punt li oġhla minnu jkunx hemm tnaqqis fis-suxxettibbiltà, li rriżulta minn diversi sostituzzjonijiet ta' NNRTI, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-effikaċja klinika (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx evidenza klinika suffiċjenti biex tappoġġja l-użu ta' doravirine f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'evidenza ta' rezistenza għall-klassi ta' NNRTI.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs), inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*)/nekroliżi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'korsijiet li fihom doravirine (ara sezzjoni 4.8). Fiż-żmien meta tingħata r-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, il-korsijiet li fihom doravirine għandhom jitwaqqfu immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif ikun xieraq). L-istatus kliniku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, u għandha tinbeda t-terapija xierqa. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjoni serja bħal TEN, bl-użu ta' korsijiet li fihom doravirine, it-trattament b'korsijiet li fihom doravirine m'għandux jerga' jinbeda f'dan il-pazjent, fl-ebda mument.

L-użu ma' indutturi ta' CYP3A

Għandha tingħata attenzjoni meta wieħed jordna doravirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal doravirine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni kien irrappurtat f'pazjenti ttrattati b'terapija antiretrovirali kombinata. Matul il-fażi inizjali ta' trattament antiretrovirali kombinat, il-pazjenti li s-sistema immuni tagħhom tirrispondi jistgħu jiżviluppaw rispons infjammatorju għal infezzjonijiet opportunistiċi indolenti jew residwali (bħal infezzjoni b'*Mycobacterium avium*, ċitomegalovirus, pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* [PCP, *Pneumocystis jirovecii pneumonia*], jew tuberkulożi), li jistgħu jkunu jehtieġu aktar evalwazzjoni u trattament.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves, epatite awtoimmuni, poljomijosite, u s-sindrome ta' Guillain-Barré) kienu wkoll irrappurtati li jsejnhu fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien għall-bidu tagħhom huwa aktar varjabbli u jista' jsejnh ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Lactose

Il-pilloli fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq doravirine

Doravirine jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A, u prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A huma mistennija li jaffettwaw it-tneħħija ta' doravirine (ara sezzjoni 5.2). Doravirine m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija tal-enzima CYP3A minħabba li jkun mistenni li jsejh tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' doravirine (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

L-ġhoti flimkien mal-induttur moderat ta' CYP3A rifabutin naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' doravirine (ara Tabella 1). Meta doravirine jingħata flimkien ma' rifabutin, id-doża ta' doravirine għandha tiżdied għal 100 mg darbtejn kuljum (id-doži għandhom jittieħdu madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin) (ara sezzjoni 4.2).

L-ġhoti ta' doravirine flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A ma' giex evalwat, iżda huma mistennija konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' doravirine. Jekk l-ġhoti flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A (eż., dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' doravirine għandha tiżdied għal 100 mg darbtejn kuljum (id-doži għandhom jittieħdu madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin) (ara sezzjoni 4.2).

L-ghoti ta' doravirine flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri ta' CYP3A jista' jwassal għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma. Madankollu, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta doravirine jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A.

Effetti ta' doravirine fuq prodotti mediċinali oħra

Doravirine bid-doża ta' 100 mg darba kuljum mhux probabbli li jkollu effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma dipendenti fuq il-proteini tat-trasport għall-assorbiment u/jew l-eliminazzjoni jew li huma metabolizzati mill-enzimi CYP.

Madankollu, l-ghoti ta' doravirine flimkien mas-sustrat sensittiv ta' CYP3A midazolam wassal għal tnaqqis ta' 18 % fl-esponiment għal midazolam, li jissuġġerixxi li doravirine jista' jkun induttur dgħajef ta' CYP3A. Għalhekk, għandha tintuża l-kawtela meta wieħed jagħti doravirine flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati sensittivi ta' CYP3A li għandhom ukoll medda terapewtika stretta (eż., tacrolimus u sirolimus).

Tabella ta' interazzjonijiet

Tabella 1 turi l-interazzjonijiet stabbiliti u oħrajn possibbli bejn prodotti mediċinali u doravirine iżda ma tinkludix kollox (żieda hija indikata bħala ↑, tnaqqis huwa indikat bħala ↓, u l-ebda bidla bħala ↔).

Tabella 1: Interazzjonijiet ta' doravirine ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine
Sustanzi li jnaqqsu l-aċtu		
antaċidu (suspensjoni orali ta' aluminium u magnesium hydroxide) (20 mL SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
pantoprazole (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
omeprazole	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin		
lisinopril	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ lisinopril	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antiandroġeni		
enzalutamide	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontra-indikat.
Antibijotiċi		

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' doravirine
nafcillin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, pillola waħda ta' doravirine għandha tittiehed darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Antikonvulżivi		
carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata.
Antidiġabetiċi		
metformin (1 000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0.94 (0.88 , 1.00) C _{max} 0.94 (0.86 , 1.03)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Mediċini kontra d-dijarea		
telotristat ethyl	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Sustanzi kontra l-gotta u urikosuriċi		
lesinurad	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Antimikobatteriċi		
Doża waħda ta' rifampicin (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) Hafna dozi ta' rifampicin (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01) ↓ doravirine AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' doravirine
rifapentine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
rifabutin (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (Induzzjoni ta' CYP3A)	Jekk doravirine jingħata flimkien ma' rifabutin, id-doża ta' doravirine għandha tiżdied għal 100 mg darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Antineoplastiċi		
mitotane	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Antipsikotiċi		
thioridazine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Sustanzi azole kontra l-fungi		
ketoconazole (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju		
diltiazem verapamil	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Trattament għall-fibrozi ċistika		
lumacaftor	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Antagonisti tar-riċettur ta' endothelin		

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' doravirine
bosentan	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Sustanzi antivirali għall-epatite Ċ		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD)	↑ doravirine AUC 1.56 (1.45, 1.68) C _{max} 1.41 (1.25, 1.58) C ₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0.96 (0.90, 1.02) C _{max} 0.96 (0.91, 1.01) C ₂₄ 0.96 (0.89, 1.04) ↔ grazoprevir AUC 1.07 (0.94, 1.23) C _{max} 1.22 (1.01, 1.47) C ₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 1.15 (1.07, 1.24) C _{max} 1.11 (0.97, 1.27) C ₂₄ 1.24 (1.13, 1.36) ↔ ledipasvir AUC 0.92 (0.80, 1.06) C _{max} 0.91 (0.80, 1.02) ↔ sofosbuvir 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
sofosbuvir/velpatasvir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
sofosbuvir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
daclatasvir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir u dasabuvir+/-ritonavir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A minhabba ritonavir)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
dasabuvir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
glecaprevir, pibrentasvir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ribavirin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Supplimenti magħmula mill-ħxejjex		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
Sustanzi antivirali għall-HIV		
Inibituri tal-fużjoni u tad-dħul		
enfuvirtide	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ enfuvirtide	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
maraviroc	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ maraviroc	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-protease		
PIs imsaħħa b'ritonavir [†] (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ PIs imsaħħa	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine
PIs imsaħħa b'cobicistat (darunavir, atazanavir)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ PIs imsaħħa	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tat-trasferiment tal-fila ta' integrase		
dolutegravir (50 mg QD, doravirine 200 mg QD)	↔ doravirine 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) (Inibizzjoni ta' BCRP)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
raltegravir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ raltegravir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
elvitegravir imsaħħa b'ritonavir [†]	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ elvitegravir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
elvitegravir imsaħħa b'cobicistat	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ elvitegravir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri nucleoside ta' reverse transcriptase (NRTI)		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine
lamivudine + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.96 (0.87, 1.06) C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) C₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ lamivudine 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
abacavir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ abacavir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
emtricitabine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ emtricitabine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
tenofovir alafenamide	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↔ tenofovir alafenamide	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Immunosoppressanti		
tacrolimus sirolimus	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzzjoni ta' CYP3A)	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus minhabba li d-doża ta' dawn is-sustanzi jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.
Inibituri ta' kinase		
dabrafenib	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).
Analġeżiċi opiojdi		

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' doravirine
methadone 20-200 mg QD doża individwalizzata, doravirine 100 mg QD	↓ doravirine AUC 0.74 (0.61, 0.90) C_{max} 0.76 (0.63, 0.91) C₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-methadone AUC 0.95 (0.90, 1.01) C_{max} 0.98 (0.93, 1.03) C₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-methadone AUC 0.98 (0.90, 1.06) C_{max} 0.97 (0.91, 1.04) C₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
buprenorphine naloxone	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ buprenorphine ↔ naloxone	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Kontraċettivi orali		
0.03 mg ethinyl oestradiol/ 0.15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinyl oestradiol AUC 0.98 (0.94, 1.03) C_{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ levonorgestrel AUC 1.21 (1.14, 1.28) C_{max} 0.96 (0.88, 1.05)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
norgestimate/ethinyl oestradiol	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistenni: ↔ norgestimate/ethinyl oestradiol	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Mediċini li jsaħħu b' mod farmakokinetiku		
ritonavir (100 mg BID, doravirine 50 mg SD)	↑ doravirine AUC 3.54 (3.04, 4.11) C_{max} 1.31 (1.17, 1.46) C₂₄ 2.91 (2.33, 3.62) (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
cobicistat	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Psikostimulanti		
modafinil	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine
Sedattivi/ipnotiċi		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Statins		
atorvastatin (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
rosuvastatin simvastatin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistenni: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla CI, <i>Confidence Interval</i> = Intervall ta' Kunfidenza; SD, <i>Single Dose</i> = Doża Waħda; QD = Darba Kuljum; BID = Darbtejn Kuljum *AUC _{0-∞} għal doża waħda, AUC ₀₋₂₄ għal darba kuljum. †L-interazzjoni ġiet evalwata b'ritonavir biss.		

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' doravirine f'nisa tqal.

Reġistru ta' antiretrovirali fit-tqala

Biex jiġu mmonitorjati r-riżultati tal-omm u tal-fetu f'pazjenti esposti għall-prodotti mediċinali antiretrovirali waqt it-tqala, ġie stabbilit Reġistru ta' Antiretrovirali fit-Tqala. It-tobba huma inkoraġġuti jirreġistraw il-pazjenti f'dan ir-reġistru.

Studji fl-annimali b'doravirine ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, hu preferribli li jiġi evitat l-użu ta' doravirine waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk doravirine jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet eliminazzjoni ta' doravirine fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bnedmin dwar l-effett ta' doravirine fuq il-fertilità. Studji fl-annimali ma jindikawx effetti ħżiena ta' doravirine fuq il-fertilità b'livelli ta' esponiment oġġla mill-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pifeltro għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għeja, sturdament, u hedla ta' nġhas ġew irrappurtati waqt it-trattament b'doravirine (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jitqies meta wiehed jistma l-hila biex il-pazjent issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi ta' fażi 3 b'doravirine flimkien ma' 2 inibituri nucleoside ta' reverse transcriptase (NRTIs, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti kienu nawsja (4 %) u uġiġh ta' ras (3 %).

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi b'doravirine flimkien ma' 2 NRTIs minn provi kliniċi ta' Fażi 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT u DRIVE AHEAD) u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzla hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna, ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$) rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella assoċjati ma' doravirine użat flimkien ma' antiretrovirali oħra

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Rari	raxx bl-imsiemer
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Mhux Komuni	ipofosfatimja
Rari	ipomagnesimja
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	holm mhux normali, insomnja ¹
Mhux komuni	ħmar il-lejl, depressjoni ² , ansjetà ³ , irritabilità, stat ta' konfużjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju
Rari	aggressjoni, alluċinazzjoni, disturb fl-aġġustament, burdata mibdula, sonnambuliżmu
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	uġiġh ta' ras, sturdament, hedla ta' nġhas
Mhux komuni	disturb fl-attenzjoni, indeboliment fil-memorja, parestesija, ipertonja, irqad ta' kwalità fqira
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari	qtuġh ta' nifs, ipertrofija tat-tunsilli
Disturbi gastrointestinali	
Komuni	nawsja, dijarea, gass, uġiġh fl-addome ⁴ , rimettar
Mhux komuni	stitikezza, skumdità fl-addome ⁵ , nefha fl-addome, dispepsja, ippurgar maħlul ⁶ , disturb fil-motilità gastrointestinali ⁷
Rari	tenesmus tar-rektum
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	raxx ⁸
Mhux komuni	ħakk
Rari	dermatite allergika, rosaċea

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Mhux magħruf	nekroliżi epidermali tossika
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	mijalgja, artralgi
Rari	uġiġ muskoluskelettriku
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Rari	ħsara akuta fil-kliewi, disturb fil-kliewi, kalkulus fl-awrina, nefrolitja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	għeja
Mhux komuni	astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard
Rari	uġiġ fis-sider, tkexkix ta' bard, uġiġ, għatx
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase ⁹
Mhux komuni	żieda fil-lipase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-amylase, tnaqqis fl-emoglobina
Rari	żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm
¹ insomnja tinkludi: insomnja, insomnja fil-bidu tal-irqad u disturb fl-irqad ² depressjoni tinkludi: depressjoni, burdata depressa, depressjoni maġġuri, u disturb depressiv persistenti ³ ansjetà tinkludi: ansjetà u disturb ta' ansjetà ġenerali ⁴ uġiġ fl-addome tinkludi: uġiġ fl-addome, u uġiġ fin-naha ta' fuq tal-addome ⁵ skumdità fl-addome tinkludi: skumdità fl-addome u skumdità epigastrika ⁶ ippurgar mahlul tinkludi: ippurgar mahlul u ippurgar mhux normali ⁷ disturb fil-motilità gastrointestinali tinkludi: disturb fil-motilità gastrointestinali, u ppurgar frekwenti ⁸ raxx tinkludi: raxx, raxx makulari, raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulopapulari, raxx papulari, u urtikarja ⁹ żieda fl-alanine aminotransferase tinkludi: żieda fl-alanine aminotransferase u ħsara epatoċellulari	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART, *combination antiretroviral therapy*), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom ivarja aktar u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs)

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs), bħal nekroliżi epidermali tossika (TEN), b'rabta ma' korsijiet li fihom doravirine (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' doravirine bħala komponent ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil giet evalwata f'45 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku jew li qatt ma ħadu trattament qabel b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena sa Ġimgħa 48 fi prova fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)). Il-profil tas-sigurtà f'individwi pedjatriċi kien jixbah dak fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sintomi u s-sinjali akuti possibbli ta' doża eċċessiva b'doravirine.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, Kodiċi ATC: J05AG06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Doravirine huwa inibitur pyridinone mhux nucleoside ta' reverse transcriptase ta' HIV-1 u jinibixxi r-replikazzjoni ta' HIV-1 permezz ta' inibizzjoni mhux kompetittiva ta' reverse transcriptase (RT) ta' HIV-1. Doravirine ma jinibixxi il-*polymerases* α , β tad-DNA taċ-ċelluli tal-bniedem, u l-polymerase γ tad-DNA tal-mitokondrija.

Attività antivirali f'koltura ta' ċelluli

Doravirine wera valur EC_{50} ta' 12.0 ± 4.4 nM kontra raġeż ta' HIV-1 tal-laboratorju li jinsabu fin-natura meta gie ttestjat fil-preżenza ta' serum 100 % normali tal-bniedem bl-użu ta' ċelluli rapportaturi MT4-GFP. Doravirine wera attività antivirali kontra firxa wiesja ta' iżolati primarji ta' HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) b'valuri EC_{50} li varjaw minn 1.2 nM sa 10.0 nM.

Attività antivirali meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali antivirali oħra għall-HIV

L-attività antivirali ta' doravirine ma kinitx antagonistika meta ngħata flimkien mal-NNRTIs delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine, jew rilpivirine; mal-NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir disoproxil, jew zidovudine; il-PIs darunavir jew indinavir; l-inibitur tal-fużjoni enfuvirtide; l-antagonist tal-koriċettur CCR5 maraviroc; jew l-inibitur tat-trasferiment tal-fila ta' integrase raltegravir.

Reżistenza

F'koltura ta' ċelluli

Razeż reżistenti għal doravirine ntgħażlu f'koltura ta' ċelluli li bdiet minn HIV-1 li jinsab fin-natura minn oriġini u ta' sottotipi differenti, kif ukoll HIV-1 reżistenti għal NNRTI. Sostituzzjonijiet osservati li tfaċċaw fl-aċidi amminiċi ta' RT kienu jinkludu: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L u Y318F. Is-sostituzzjonijiet V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L, u Y318F taw tnaqqis ta' 3.4 darbiet sa 70 darba fis-suxxettibilità għal doravirine. Y318F flimkien ma' V106A, V106M, V108I, jew F227C taw tnaqqis akbar fis-suxxettibilità għal doravirine minn Y318F waħedha, li tat tnaqqis ta' 10 darbiet aktar fis-suxxettibilità għal doravirine. Mutazzjonijiet komuni reżistenti għal NNRTI (K103N, Y181C) ma ntagħżlux fl-istudju *in vitro*. V106A (li jagħti drabi ta' bidla ta' madwar 19) deher bħala sostituzzjoni inizjali fis-sottotip B tal-virus, u V106A jew M fis-sottotipi A u C tal-virus. Sussegwentement barra mis-sostituzzjonijiet V106 deheru s-sostituzzjonijiet F227(L/C/V) jew L234I (mutazzjonijiet doppji li jagħtu drabi ta' bidla ta' > 100).

Fi provi kliniċi

Individwi adulti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel

L-istudji ta' Fażi 3, DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD, inkludew pazjenti li ma kinux ġew ittrattati qabel (n = 747) fejn is-sostituzzjonijiet NNRTI li ġejjin kienu jagħmlu parti mill-kriterji ta'

eskluzjoni: 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.

Ir-reżistenza ġdida li ġejja dehret fis-sottosett ta' analiżi ta' reżistenza (individwi b'RNA ta' HIV-1 ta' aktar minn 400 kopja f'kull mL mal-falliment viroloġiku jew fit-twaqqif bikri tal-istudju u li kellhom *data* ta' reżistenza).

Tabella 3: Żvilupp ta' reżistenza sa Ġimgha 96 fil-popolazzjoni b'falliment viroloġiku definit mill-protokoll + il-popolazzjoni b'waqfien bikri

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Ġenotip ta' suċċess, n	15	18	32	33
Reżistenza ġenotipika għal				
DOR jew kontroll (DRV jew EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Il-qafas tal-NRTI	2**	0	6	5
M184I/V biss	2	0	4	4
K65R biss	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs fil-fergħa ta' DOR: FTC/TDF (333) jew ABC/3TC (50); NRTIs fil-fergħa ta' DRV+r: FTC/TDF (335) jew ABC/3TC (48) **Individwi rċevew FTC/TDF ABC= abacavir; FTC= emtricitabine; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal doravirine li fiġġew f'RT kienu jinkludu waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, u Y318Y/F.

Individwi adulti soppressi b'mod viroloġiku

L-istudju DRIVE-SHIFT inkluda pazjenti (N=670) soppressi b'mod viroloġiku mingħajr storja ta' falliment tat-trattament (ara s-sezzjoni, Esperjenza klinika). Nuqqas dokumentat ta' reżistenza ġenotipika (qabel il-bidu tal-ewwel terapija) għal doravirine, lamivudine, u tenofovir kien parti mill-kriterji ta' inkluzjoni għall-pazjenti li bidlu minn skeda ta' trattament ibbażata fuq PI jew INI. Sostituzzjonijiet ta' NNRTI li jeskludu kienu dawk elenkati fuq (DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD), hlief għas-sostituzzjonijiet K103N, G190A u Y181C f'RT (aċċettati fi DRIVE-SHIFT). Ma kinitx meħtieġa dokumentazzjoni tal-ġenotip ta' reżistenza qabel it-trattament għall-pazjenti li bidlu minn skeda ta' trattament ibbażata fuq NNRTI.

Fil-prova klinika DRIVE-SHIFT, l-ebda individwu ma żviluppa reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal DOR, 3TC, jew TDF matul l-ewwel 48 ġimgha (bidla immedjata, N=447) jew 24 ġimgha (bidla ttradjata, N=209) ta' trattament b'DOR/3TC/TDF. Individwu wiehed żviluppa mutazzjoni M184M/I f'RT u reżistenza fenotipika għal 3TC u FTC matul it-trattament bl-iskeda ta' trattament tagħhom fil-linja bażi. L-ebda wiehed mill-24 individwu (11 fil-grupp ta' bidla immedjata, 13 fil-grupp ta' bidla ttradjata) b'mutazzjonijiet (K103N, G190A, jew Y181C f'RT) għal NNRTI fil-linja bażi ma' kellu falliment viroloġiku sa Ġimgha 48, jew fiż-żmien meta twaqqaf it-trattament.

Individwi pedjatriċi

Fil-prova klinika IMPAACT 2014 (Protokoll 027), l-ebda individwu li kien soppress b'mod viroloġiku fil-linja bażi ma ssodisfa l-kriterji għall-analiżi ta' reżistenza. Individwu wiehed li qatt ma kien ha trattament qabel li ssodisfa l-kriterji ta' falliment viroloġiku ddefinit mill-protokoll (ddefinit bħala

2 riżultati konsekuttivi ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma ≥ 200 kopja/mL f'Ġimgħa 24) jew wara ġie evalwat għall-iżvilupp ta' rezistenza; ma ġiex osservat li tfaċċat rezistenza ġenotipika jew fenotipika għal doravirine.

Reżistenza inkroċjata

Doravirine ġie evalwat f'numru limitat ta' pazjenti b'reżistenza għal NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); il-pazjenti kollha ġew soppressi għal < 40 kopja/mL f'Ġimgħa 48. Punt li oġġla minnu jkun hemm tnaqqis fis-suxxettibbiltà, li jinkiseb b'riżultat ta' diversi sostituzzjonijiet ta' NNRTI, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-effikaċja klinika ma ġiex stabbilit.

Razez ta' HIV-1 tal-laboratorju li kellhom fihom sostituzzjonijiet f'RT assoċjati ma' NNRTI tal-mutazzjonijiet komuni K103N, Y181C, jew K103N/Y181C juru tnaqqis ta' anqas minn 3 drabi aktar fis-suxxettibbiltà għal doravirine meta mqabbla mal-virus li jinsab fin-natura meta ġew evalwati fil-preżenza ta' 100 % serum normali tal-bniedem. Fi studji *in vitro*, doravirine kien kapaċi jissoppressa s-sostituzzjonijiet assoċjati ma' NNRTI li ġejjin; il-mutanti K103N, Y181C, u G190A f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

Lista ta' 96 iżolat kliniku divers li kien fihom mutazzjonijiet assoċjati ma' NNRTI ġiet evalwata għas-suxxettibbiltà għal doravirine fil-preżenza ta' 10 % serum tal-fetu tal-baqra. Iżolati kliniċi li kien fihom is-sostituzzjoni Y188L jew is-sostituzzjonijiet V106 flimkien ma' A98G, H221Y, P225H, F227C jew Y318F urew suxxettibbiltà mnaqqsa aktar minn 100 darba għal doravirine. Sostituzzjonijiet stabbiliti ohra ta' NNRTI taw bidla ta' 5-10 darbiet (G190S (5.7); K103N/P225H (7.9), V108I/Y181C (6.9), Y181V (5.1)). Ir-rilevanza klinika ta' tnaqqis ta' 5-10 darbiet aktar fis-suxxettibbiltà mhijiex magħrufa.

Sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal doravirine li jf'għu minhabba t-trattament jistgħu jagħtu rezistenza inkroċjata għal efavirenz, rilpivirine, nevirapine, u etravirine. Mit-8 individwi li żviluppaw rezistenza ta' livell għoli għal doravirine fl-istudji piviali, 6 kellhom rezistenza fenotipika għal EFV u nevirapine, 3 għal rilpivirine, u 3 kellhom rezistenza parzjali għal etravirine abbażi tal-assaġġ Monogram Phenosense.

Esperjenza klinika

Individwi adulti li qatt ma ħadu trattament

L-effikaċja ta' doravirine hija bbażata fuq l-analiżi ta' *data* ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi arbitrarji, b'ħafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv, ta' Fażi 3, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD), f'individwi infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament antiretrovirali qabel (n = 1,494). Irreferi għas-sezzjoni dwar Reżistenza għas-sostituzzjonijiet ta' NNRTI li kienu parti mill-kriterji ta' esklużjoni.

Fi DRIVE-FORWARD, 766 individwu ntagħzlu b'mod arbitrarju u rċivew mill-inqas doża 1 ta' doravirine 100 mg jew inkella darunavir + ritonavir 800+100 mg darba kuljum, kull wieħed flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) jew abacavir/lamivudine (ABC/3TC) magħżula mill-investigatur. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 33 sena (firxa minn 18 sa 69 sena), 86 % kellhom għadd ta' ċelluli T CD4⁺ ta' aktar minn 200 ċellula f'kull mm³, 84 % kienu rġiel, 27 % ma kinux bojod, 4 % kellhom infezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ fl-istess waqt, 10 % kellhom storja ta' AIDS, 20 % kellhom RNA ta' HIV-1 aktar minn 100 000 kopja f'kull mL, 13 % irċivew ABC/3TC u 87 % irċivew FTC/TDF; dawn il-karatteristiċi kienu jixxiebhu bejn il-gruppi ta' trattament.

Fi DRIVE-AHEAD, 728 individwu ntagħzlu b'mod arbitrarju u rċivew mill-inqas doża 1 ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) jew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) darba kuljum. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 31 sena (firxa 18-70 sena), 85 % kienu rġiel, 52 % ma kinux bojod, 3% kellhom infezzjoni tal-epatite B jew Ċ fl-istess waqt, 14 % kellhom storja ta' AIDS, 21 % kellhom

RNA ta' HIV-1 > 100 000 kopja f'kull mL, u 12% kellhom għadd ta' ċelluli T CD4⁺ < 200 ċellula f'kull mm³; dawn il-karatteristiċi kienu jixxiebhu bejn il-gruppi ta' trattament.

Ir-riżultati ta' Ġimgħa 48 u 96 għal DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD huma pprovduti f'Tabella 4. L-iskedi bbażati fuq doravirine urew konsistenza fl-effikaċja għall-fatturi demografici u pronjostiċi kollha tal-linja bażi.

Tabella 4: Rispons ta' effikaċja (<40 kopja/mL, approċċ *Snapshot*) fl-istudji piviali

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Ġimgħa 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (CI ta' 95 %)	4.2 % (-1.4%, 9.7 %)		4.1 % (-1.5 %, 9.7 %)	
Ġimgħa 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Differenza (CI ta' 95 %)	7.6 % (1.0 %, 14.2 %)		3.3 % (-3.1 %, 9.6 %)	
Riżultat ta' Ġimgħa 48 (<40 kopja/mL) skont il-fatturi fil-linja bażi				
Kopji ta' RNA ta' HIV-1/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 %)
Għadd ta' CD4, ċelluli/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 %)
Terapija ta' NRTI fl-isfond				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Sottotip tal-virus				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Mhux B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Bidla medja f'CD4 mil-linja bażi				
Ġimgħa 48	193	186	198	188
Ġimgħa 96	224	207	238	223

*Għal Ġimgħa 96, ċerti individwi b'RNA ta' HIV-1 nieqsa ġew esklużi mill-analiżi.

P007 kienet prova ta' Fażi 2b f'individwi adulti infettati b'HIV-1 (n = 340) li qatt ma kienu hađu trattament antiretrovirali qabel. Fil-Parti I, l-individwi intagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu waħda minn 4 dozi ta' doravirine jew EFV, kull waħda flimkien ma' FTC/TDF. Wara Ġimgħa 24, l-individwi kollha magħżula b'mod arbitrarju biex jirċievu doravirine inqalbu fuq (jew baqgħu fuq) doravirine 100 mg. Aktar individwi ntagħżlu b'mod arbitrarju f'Parti II biex jirċievu doravirine 100 mg jew EFV, kull wieħed flimkien ma' FTC/TDF. Fiż-żewġ partijiet tal-prova, doravirine u EFV ingħataw bħala terapija fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża u kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu li qed jintuża FTC/TDF.

Tabella 5: Rispons ta' effikaċja f'Ġimgha 24 (Approċ Snapshot)

	Doravirine 25 mg (N=40) n (%)	Doravirine 50 mg (N=43) n (%)	Doravirine 100 mg (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
< 40 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1*	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Differenzi fit-trattament† (CI ta' 95 %) ††	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6.6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Bidla medja f'CD4 mil-linja bażi (ċelluli/mm³)**	154	113	134	141	121
†Valur pożittiv jiffavorixxi doravirine fuq efavirenz. †† Is-CIs ta' 95 % ġew ikkalkulati bl-użu tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen bil-piżijiet fi proporzjon għad-daqs ta' kull stratum (RNA ta' HBV-1 tal- <i>iscreening</i> > 100 000 kopja/mL jew ≤ 100 000 kopja/mL). **Approċ għall-immaniġġjar ta' <i>data</i> nieqsa: Approċ Falliment Osservat (OF, <i>Observed Failure</i>). L-għadd ta' ċelluli CD4 fil-linja bażi ingħieb il-quddiem għall-individwi li waqqfu t-terapija assenjata minhabba nuqqas ta' effikaċja. Nota: Kemm doravirine kif ukoll efavirenz ingħataw ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

Individwi adulti soppressi b'mod viroloġiku

L-effikaċja ta' bidla minn skeda ta' trattament tal-linja bażi li jikkonsisti f'żewġ inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase flimkien ma' PI imsahħaħ b'ritonavir jew cobicistat, jew elvitegravir imsahħaħ b'cobicistat, jew NNRTI għal DOR/3TC/TDF ġiet evalwata fi prova arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (DRIVE-SHIFT), f'individwi adulti infettati b'HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku. L-individwi riedu jkunu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 < 40 kopja/mL) bl-iskeda ta' trattament tagħhom tal-linja bażi għal mill-inqas 6 xhur qabel ma ddaħħlu fl-istudju, mingħajr l-ebda storja ta' falliment viroloġiku, u nuqqas dokumentat ta' sostituzzjonijiet f'RT li jagħtu reżistenza għal doravirine, lamivudine u tenofovir (ara s-sezzjoni Reżistenza). L-individwi ntaġħzlu b'mod arbitrarju biex jew jaqilbu għal DOR/3TC/TDF fil-linja bażi [N= 447, Grupp b'Bidla Immedjata (ISG, *Immediate Switch Group*)], jew jibqgħu fuq l-iskeda ta' trattament tagħhom tal-linja bażi sa Ġimgha 24, meta qalbu għal DOR/3TC/TDF [N = 223, Grupp b'Bidla Tardjata (DSG, *Delayed Switch Group*)]. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet 43 sena, 16 % kienu nisa, u 24 % kienu mhux bojod.

Fil-prova DRIVE-SHIFT, bidla immedjata għal DOR/3TC/TDF ntweriet li ma kinitx inferjuri f'Ġimgha 48 meta mqabbla mat-tkomplija tal-iskeda ta' trattament tal-linja bażi f'Ġimgha 24 kif smat mill-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HIV-1 ta' < 40 kopja/mL. Ir-riżultati tat-trattament qed jintwerew f'Tabella 6. Dehru riżultati konsistenti għat-tqabbil f'Ġimgha 24 tal-istudju f'kull grupp ta' trattament.

Tabella 6: Rispons ta' effikaċja (approċ Snapshot) fl-studju DRIVE-SHIFT

Riżultat	DOR/3TC/TDF Darba Kuljum ISG Ġimgha 48 N=447	Skeda ta’ Trattament tal- Linja Bażi DSG Ġimgha 24 N=223
RNA ta’ HIV-1 < 40 kopja/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (CI ta’ 95 %)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Proporzjon (%) ta’ Individi b’RNA ta’ HIV-1 < 40 kopja/mL skont l-Iskeda ta’ Trattament Mogħti fil-Linja Bażi		
PI imsaħħaħ b’Ritonavir jew b’Cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir imsaħħaħ b’Cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)

Proporzjon (%) ta' Individwi b'RNA ta' HIV-1 < 40 kopja/mL skont l-Ghadd ta' Ċelluli T CD4⁺ fil-Linja Bażi (ċelluli/mm³)		
< 200 ċellula/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 ċellula/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
RNA ta' HIV-1 ≥ 40 kopja/mL[†]	3 %	4 %
L-Ebda Data Virologika f'Dak il-Perjodu ta' Żmien	8 %	3 %
Waqqu l-istudju minhabba Effett Avvers jew Mewt [‡]	3 %	0
Waqqu l-istudju għal Raġunijiet Oħra [§]	4 %	3 %
Fl-istudju iżda data nieqsa f'dak il-perjodu ta' żmien	0	0
*Is-CI ta' 95 % għad-differenza fit-trattament giet ikkalkulata bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel aġġustat għall-istratum. [†]Jinkludi individwi li waqqu t-trattament tal-istudju jew l-istudju qabel Ġimgħa 48 għal ISG jew qabel Ġimgħa 24 għal DSG minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja u individwi b'RNA ta' HIV-1 ≥ 40 kopja/mL fil-perjodu ta' żmien ta' Ġimgħa 48 għal ISG u fil-perjodu ta' żmien ta' Ġimgħa 24 għal DSG. [‡]Jinkludi individwi li waqqu minhabba avveniment avvers (AE, <i>adverse event</i>) jew mewt jekk dan wassal biex ma jkun hemm l-ebda data virologika mit-trattament fil-perjodu ta' żmien speċifikat. [§]Raġunijiet oħra jinkludu: telf ta' segwitu, it-trattament tal-istudju ma ttihiex kif suppost, deċiżjoni tat-tabib, bidla mill-protokoll, l-individwu hareġ mill-istudju. L-iskeda ta' trattament fil-linja bażi = PI imsaħħah b'ritonavir jew b'cobicistat (b'mod speċifiku atazanavir, darunavir, jew lopinavir), jew elvitegravir imsaħħah b'cobicistat, jew NNRTI (b'mod speċifiku efavirenz, nevirapine, jew rilpivirine), kull wieħed minnhom mogħti flimkien ma' żewġ NRTIs.		

Twagħrif minhabba avvenimenti avversi

F'analizi kollettiva li gābret data minn żewġ provi fejn l-individwi qatt ma kienu hađu trattament qabel (P007 u DRIVE-AHEAD), proporzjon inqas ta' individwi li waqqu minhabba avveniment avvers sa Ġimgħa 48 deher għall-gruppi ta' trattament ikkombinat b'doravirine (100 mg) (2.8 %) meta mqabbla mal-grupp ta' trattament ikkombinat b'EFV (6.1 %) (differenza fit-trattament -3.4 %, valur p 0.012).

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' doravirine giet evalwata flimkien ma' lamivudine u tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) fi prova bi grupp wieħed fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 15-il sena (firxa: 12 sa 17), 58% kienu nisa, 78% kienu Asjatiċi u 22% kienu Suwed, u l-għadd medjan ta' ċelluli T CD4⁺ kien ta' 713-il ċellula kull mm³ (firxa: minn 84 sa 1,397). Wara l-bidla għal DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) tal-individwi soppressi b'mod virologiku baqqu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgħa 24 u 93% (40/43) baqqu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgħa 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'doravirine f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-infezzjoni bil-virus 1 tal-immunodeficijenza umana (HIV-1, *human immunodeficiency virus-1*). Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetika ta' doravirine giet studjata f'individwi f'saħħithom u f'individwi infettati bl-HIV-1. Il-farmakokinetika ta' doravirine tixxiebah f'individwi f'saħħithom u daww infettati b'HIV-1. L-istat fiss ġeneralment inkiseb ma' Jum 2 ta' għoti ta' dozi darba kuljum, bi proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni ta' 1.2 sa 1.4 għal AUC_{0-24} , C_{max} , u C_{24} . Il-farmakokinetika ta' doravirine fi stat fiss wara għoti ta' 100 mg darba kuljum lill-individwi infettati b'HIV-1, abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni hija pprovduta taħt.

Parametru GM (% CV)	AUC_{0-24} $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$	C_{max} $\mu\text{g/mL}$	C_{24} $\mu\text{g/mL}$
Doravirine 100 mg darba kuljum	16.1 (29)	0.962 (19)	0.396 (63)

GM: Medja ġeometrika, % CV: koeffiċjent ġeometriku ta' varjazzjoni

Wara għoti ta' doża orali, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jinkisbu saġhtejn wara l-għoti tad-doża. Doravirine għandu bijodisponibbiltà assoluta stmata ta' madwar 64 % għall-pillola ta' 100 mg.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

L-għoti ta' pillola waħda ta' doravirine ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam lill-individwi f'saħħithom wassal għal zieda ta' 16 % u 36 % fl- AUC u s- C_{24} ta' doravirine, rispettivament, filwaqt li s- C_{max} ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' għoti ta' mikrodoża fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' doravirine huwa 60.5 L. Madwar 76 % ta' doravirine jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' *data in vitro*, doravirine jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A.

Eliminazzjoni

Doravirine għandu half-life ($t_{1/2}$) terminali ta' madwar 15-il siegħa. Doravirine jitneħħa primarjament permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP3A4. Tneħħija tal-prodott mediċinali mhux mibdul mill-marrara tista' tikkontribwixxi għat-tneħħija ta' doravirine, iżda din ir-rotta ta' eliminazzjoni mhijiex mistennija tkun sinifikanti. It-tneħħija tal-prodott mediċinali mhux mibdul permezz ta' tneħħija mal-awrina hija ftit.

Indeboliment tal-kliewi

Tneħħija ta' doravirine mill-kliewi hija ftit. Fi studju li qabbel 8 individwi b'indeboliment sever tal-kliewi ma' 8 individwi mingħajr indeboliment tal-kliewi, l-esponiment għal doża waħda ta' doravirine kien 31 % oghla f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, li kienet tinkludi individwi bi CrCl bejn 17 u 317 mL/min, il-funzjoni tal-kliewi ma kelliex effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' doravirine. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi. Doravirine ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju jew f'pazjenti li qed jagħmlu d-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Doravirine huwa metabolizzat u eliminat primarjament mill-fwied. M'hemm l-ebda differenza rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' doravirine fi studju li qabbel 8 individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (ikklassifikat b'hala puntegg B ta' Child-Pugh l-aktar minhabba zieda fil-punteggi ta' enċefalopatija u axxite) ma' 8 individwi minghajr indeboliment tal-fwied. Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Doravirine ma giex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (puntegg C ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti medji għal doravirine kienu jixxiebhu f'54 pazjent pedjatriku b'età minn 12 sa taht it-18-il sena u jiżnu mill-anqas 35 kg li rċewu doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil f'IMPAACT 2014 (Protokoll 027) meta mqabbla mal-adulti wara l-ghoti ta' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (Tabella 7).

Tabella 7: Farmakokinetika fi stat fiss għal doravirine wara għoti ta' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HIV b'età minn 12 sa taht it-18-il sena u li jiżnu mill-anqas 35 kg

Parametru*	Doravirine†
AUC ₀₋₂₄ (µg•siegħa/mL)	16.4 (24)
C _{max} (µg/mL)	1.03 (16)
C ₂₄ (µg/mL)	0.379 (42)
*Preżentat b'hala l-medja ġeometrika (%CV: koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni) †Minn analiżi PK ta' popolazzjoni (n=54) Taqsiriet: AUC= erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (<i>area under the time concentration curve</i>); C _{max} = konċentrazzjoni massima (<i>maximum concentration</i>); C ₂₄ =konċentrazzjoni wara 24 siegħa (<i>concentration at 24 hours</i>)	

Anzjani

Għalkemm gie inkluz numru limitat ta' individwi li kellhom 65 sena jew aktar (n=36), ma ġew identifikati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' doravirine f'individwi li kellhom mill-inqas 65 sena meta mqabbla ma' individwi li kellhom inqas minn 65 sena fi prova ta' Fażi I jew f'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża.

Sess tal-persuna

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi farmakokinetiċi rilevanti b'mod kliniku bejn irġiel u nisa għal doravirine.

Razza

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku minhabba r-razza fil-farmakokinetika ta' doravirine abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' doravirine f'individwi f'saħħithom u infettati bl-HIV-1.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità fuq ir-riproduzzjoni

Studji dwar ir-riproduzzjoni b'doravirine mogħti mill-ħalq saru fuq il-firien u l-fniek b'esponimenti madwar 9 darbiet (firien) u 8 darbiet (fniek) aktar mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża

rakkomandata għall-bniedem (RHD, recommended human dose) mingħajr l-ebda effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu (firien u fniek) jew l-iżvilupp ta' qabel/wara t-twelid (firien). Studji f'firien u fniek tqal urew li doravirine jiġi trasferit għall-fetu mill-plaċenta, b'koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-fetu sa 40 % (fniek) u 52 % (firien) tal-koncentrazzjonijiet tal-omm osservati fil-Jum 20 tat-tqala.

Doravirine ġie eliminat fil-ħalib tas-sider ta' firien li kienu qed ireddgħu wara għoti mill-ħalq, b'koncentrazzjonijiet fil-ħalib madwar 1.5 drabi tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-omm.

Riskju ta' Kanċer

Studji fit-tul dwar riskju ta' kanċer ta' doravirine orali fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda xhieda ta' potenzjal għall-kanċer b'esponimenti stmati sa 6 darbiet (ġrieden) u 7 darbiet (firien) aktar mill-esponimenti fil-bniedem b'RHD.

Riskju ta' Mutazzjonijiet fil-Ġeni

Doravirine ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*.

Indeboliment fil-fertilità

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità, fuq il-kapaċità tat-tgħammir jew l-iżvilupp bikri tal-fetu meta doravirine ngħata lill-firien sa 7 darbiet aktar mill-esponiment fil-bnedmin b'RHD.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose acetate succinate
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)

Kisja b'rita

Carnauba wax (E903)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba użah fi żmien 35 jum.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-flixxun oriġinali u zomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità. Tneħħix id-desikkant. Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda temperatura speċjali għall-ħażna. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kull kartuna fiha flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high density polyethylene*) b'għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u b'desikkant tal-ġell tas-silika.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- Flixxun 1 bi 30 pillola miksija b'rita.
- 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 07 ta' Lulju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-OLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pifeltro 100 mg pilloli miksija b'rita
doravirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq. Iblaghha shiħa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fliexkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pifeltro

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pifeltro 100 mg pilloli miksija b'rita
doravirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

Ibلاغħha shiħa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1332/001

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pifeltro 100 mg pilloli miksija b'rita doravirine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Pifeltro u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Pifeltro
3. Kif għandek tiehu Pifeltro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pifeltro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pifeltro u għalxiex jintuża

X'inhum Pifeltro

Pifeltro jintuża għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV ('*human immunodeficiency virus*', virus tal-immunodeficijenza umana). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja 'mediċini antiretrovirali'.

Pifeltro fih is-sustanza attiva doravirine - inibitur mhux nucleoside ta' reverse transcriptase (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor).

Għalxiex jintuża Pifeltro

Pifeltro jintuża għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV f'adulti, u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-anqas 35 kg. HIV huwa l-virus li jikkawża l-AIDS ('*acquired immune deficiency syndrome*', sindrome akkwizita ta' defiċjenza immuni). Inti m'għandekx tiehu Pifeltro jekk it-tabib tiegħek qallek li l-virus li qed jikkawża l-infezzjoni tiegħek huwa rezistenti għal doravirine.

Pifeltro għandu jintuża flimkien ma' mediċini oħra għall-HIV.

Kif jahdem Pifeltro

Meta jintuża ma' mediċini oħra, Pifeltro jahdem billi jipprevjeni l-HIV milli jagħmel aktar virusis fil-ġisem tiegħek. Dan se jgħin billi:

- jnaqqas l-ammont ta' HIV fid-demm tiegħek (dan jissejjah il-'piż virali' tiegħek)
- iżid in-numru ta' ċelluli bojod imsejja 'CD4⁺ T' fid-demm. Dan jista' jagħmel is-sistema immuni tiegħek aktar b'saħħitha. Dan jista' jnaqqas ir-riskju tiegħek ta' mewt bikrija jew li jaqbdur infezzjonijiet minħabba li s-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Pifeltro

Tihux Pifeltro

- jekk inti allergiku għal doravirine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina mnizzla fis-sezzjoni 6.
- jekk inti qed tiehu l-medicini li ġejjin:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicini għall-aċċessjonijiet)
 - rifampicin, rifapentine (medicini għat-tuberkulozi)
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*, duwa magħmula mill-ħxejjex użata għad-dipressjoni u l-ansjetà) jew prodotti li fihom minnha
 - mitotane (medicina biex titratta l-kanċer)
 - enzalutamide (medicina biex titratta l-kanċer tal-prostata)
 - lumacaftor (medicina biex titratta l-fibrozi ċistika)

Tihux Pifeltro jekk dan t'hawn fuq japplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Pifeltro. Ara wkoll is-sezzjoni "Medicini oħra u Pifeltro".

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Pifeltro.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet severi tal-ġilda, inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi epidermali tossika, b'rabta mat-trattament b'Pifeltro. Waqqaf l-użu ta' Pifeltro u fittex attenzjoni medika immedjament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

Dan jista' jiġri meta inti tibda tiehu kwalunkwe medicina tal-HIV, inkluża din il-medicina. Is-sistema immuni tiegħek tista' ssir aktar b'saħħitha u tibda tiġġieled infezzjonijiet li kienu mohbija fil-ġisem tiegħek għal żmien twil. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jibda jkollok kwalunkwe sintomi ġodda wara li tibda l-medicina tal-HIV tiegħek.

Disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut f'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiehu medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV.

Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg.

L-użu ta' Pifeltro fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Pifeltro

Għid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan minhabba li medicini oħra jistgħu jaffettwaw kif jahdem Pifeltro, u Pifeltro jista' jkun li jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi medicini oħra.

Hemm xi medicini li inti m'ghandekx tiehu ma' Pifeltro. Ara l-lista taht is-sezzjoni "Tihux Pifeltro".

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu l-medicini li ġejjin ma' Pifeltro, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tal-medicini tiegħek:

- bosentan (medicina biex titratta mard fil-pulmun)
- dabrafenib (medicina biex titratta kanċer tal-ġilda)
- lesinurad (medicina biex titratta l-gotta)

- modafinil (medicina biex tittratta rqaq eċċessiv)
- nafcillin (medicina biex tittratta xi infezzjonijiet bil-batterji)
- rifabutin (medicina biex tittratta xi infezzjonijiet bil-batterji bħat-tuberkulozi)
- telotristat ethyl (medicina biex tittratta dijarea f'persuni b'sindrome karċinojd)
- thioridazine (medicina biex tittratta kondizzjonijiet psikjatriċi bħal skizofrenja)

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti għandek tieħu dawn il-medicini ma' Pifeltro, għandha tittiehed pillola waħda ta' doravirine darbtejn kuljum (madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin).

It-tabib tiegħek jista' jkun li jiċċekkja l-livelli fid-demm tiegħek jew jimmonitorja għal effetti sekondarji jekk inti tieħu l-medicini li ġejjin ma' Pifeltro:

- sirolimus (medicina użata biex tikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant)
- tacrolimus (medicina użata biex tikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellew lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu Pifeltro. Huwa ppreferut li tevita l-użu ta' din il-medicina waqt it-tqala. Dan minhabba li ma gietx studjata fit-tqala u mhuwiex magħruf jekk tagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek waqt li inti tkun tqila.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uża kawtela meta ssuq karozza, rota, jew meta thaddem magni jekk inti thossok għajjen/a, stordut/a, jew bi nġhas wara li tieħu din il-medicina.

Il-pilloli Pifeltro fihom il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal-lactose, kellew lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Pifeltro

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar, jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar, jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. Din il-medicina għandha tintuża flimkien ma' medicini oħra għall-HIV.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola 1 darba kuljum. Jekk inti tieħu ċerti medicini t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel l-ammont ta' doravirine li inti tieħu. Ara s-sezzjoni "Medicini oħra u Pifeltro" għal lista ta' medicini.

Kif tieħu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiħa (tgħaffiġiex u tomghodiex).
- Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew bejn l-iklet.

Jekk tieħu Pifeltro aktar milli suppost

Tihux aktar mid-doża rakkomandata. Jekk aċċidentalment inti tieħu aktar, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Pifeltro

- Huwa importanti li inti ma titlifx u ma taqbiżx doži ta' din il-medicina.
- Jekk inti tinsa tieħu doża, ħudha malli tiftakar. Izda jekk id-doża li jkun imissek tkun trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa, aqbez id-doża li tkun tlift u ħu li jmiss fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

- Tihux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.
- Jekk m'intix ċert/a x'għandek tagħmel, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiegħaf tieħu Pifeltro

Thallix din il-mediċina tispiċċalek. Erga' għib il-pilloli b'riċetta jew kellem lit-tabib tiegħek qabel tispiċċalek kollha.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Tiqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Waqf l-użu ta' Pifeltro u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi: irqajja' ħomor tondi jew forma ta' ċrieki żgħar b'ċirku iżgħar fin-nofs mhux imqabbżin fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, spiss bi nfafet fin-nofs, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-ġriżmejn, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Qabel dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jista' jkollok id-deni jew sintomi bħal dawk tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi epidermali tossika). Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet mid-*data* disponibbli.

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħhu

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- ħolm mhux normali, diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, nġhas
- dardir (nawsja), dijarea, uġiġħ fl-istonku, rimettar, tgħaddi l-arja minn wara (gass)
- raxx
- thossok għajjen/a

Testijiet tad-demmi jistgħu juru wkoll:

- żidiet fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ALT)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- ħmar il-lejl, depressjoni, ansjetà, irritabilità konfużjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju
- problema biex tikkonċentra, problemi bil-memorja, tnevmim fl-idejn u s-saqajn, muskoli ibsin, irqad ta' kwalità ħażina
- pressjoni għolja
- stitikezza, skumdità fl-istonku, stonku minfuħ jew mimli gass (nefha fl-addome), indiġestjoni, ippurgar mahlul, spażmi fl-istonku
- ħakk
- uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi
- thossok dgħajef/dgħajfa, thossok ma tiflahx b'mod ġenerali

Testijiet tad-demmi jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-phosphate
- żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (AST)
- żieda fil-livelli tal-lipase
- żieda fil-livelli tal-amylase
- tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000:

- aggressjoni, alluċinazzjonijiet, diffikultà biex taġġusta għall-bidliet, bidliet fil-burdata, mixi waqt l-irqad

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tunsilli kbar
- thoss li ma tbattalx kollox wara li tipporga
- infjmmazzjoni fil-ġilda minhabba allergija, hmura fuq il-ħaddejn, l-imnieher, il-geddum jew il-moħħ, ħotob jew ponot fuq il-wieċ
- ħsara fil-kliwi, problemi fil-kliwi, ġebel fil-kliwi
- uġiġħ fis-sider, thoss il-bard, uġiġħ, għatx

Testijiet tad-demmi jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-magnesium
- zieda fil-livelli tal-creatine phosphokinase

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli mhux elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Pifeltro

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun wara JIS. Din il-medicina għandha tintuża fi żmien 35 jum wara li l-flixxkun jinfetħ għall-ewwel darba.
- Il-flixxkun fih dessikkant li jipproteġi l-pilloli mill-umdità. Żomm id-dessikkant ġol-flixxkun u tarmiex qabel tispicċa tiehu l-medicina kollha.
- Żomm il-flixxkun magħluq sew sabiex tipproteġi mill-umdità.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn temperatura speċjali għall-ħażna.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pifeltro

- Is-sustanza attiva hi doravirine 100 mg.
- Is-sustanza(i) l-oħra huma croscarmellose sodium E468; hypromellose acetate succinate; lactose monohydrate; magnesium stearate E470b; microcrystalline cellulose E460; u silica, colloidal anhydrous E551. Il-pilloli huma miksija b'rita b'materjal tal-kisi li fih is-sustanzi li ġejjin: carnauba wax E903; hypromellose E464; lactose monohydrate; titanium dioxide E171; u triacetin E1518.

Kif jidher Pifeltro u l-kontenut tal-pakkett

Pifeltro huwa disponibbli bħala pillola bajda, ta' għamla ovali, miksija b'rita, u hija mnaqqxa bil-lowgow tal-kumpanija u 700 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli l-pakketti tad-daqsijiet li ġejjin:

- flixxkun 1 bi 30 pillola miksija b'rita
- 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Lietuva

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.