

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pifeltro 100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 222 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido branco, oval, com dimensões de 19,00 mm x 9,50 mm, gravado com o logotipo da empresa e 700 num lado do comprimido e liso no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pifeltro está indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos 35 kg, infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI) (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

A dose recomendada é um comprimido de 100 mg tomado por via oral uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Ajuste de dose

Se Pifeltro for administrado concomitantemente com rifabutina, deverá ser tomado um comprimido de 100 mg de Pifeltro duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo) (ver secção 4.5).

A administração concomitante de doravirina com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas é esperado diminuição da concentração de doravirina. Se a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. dabrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina, nafcilina, modafinil, telotristate de etilo) não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de 100 mg de Pifeltro duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).

Doses esquecidas

Se o doente se esquecer de uma dose de Pifeltro no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente administrado, o doente deve tomar assim que possível e continuar o esquema posológico normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Pifeltro e tiver decorrido mais de

12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida mas, em vez disso, tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente não deve tomar 2 doses ao mesmo tempo.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose de doravirina em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose de doravirina em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A doravirina não foi estudada em doentes com doença renal terminal e não foi estudada em doentes em diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de doravirina em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). A doravirina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Não se sabe se a exposição à doravirina irá aumentar em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, recomenda-se precaução quando a doravirina é administrada a doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Pifeltro em crianças com menos de 12 anos de idade ou que pesem menos de 35 kg, não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Pifeltro deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos e engolido inteiro (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A administração concomitante com medicamentos que sejam fortes indutores da enzima do citocromo P450 CYP3A é contraindicada, uma vez que se espera que ocorram diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia de Pifeltro (ver secções 4.4 e 4.5). Estes medicamentos incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina, rifapentina
- Hipericão (*Hypericum perforatum*)
- mitotano
- enzalutamida
- lumacaftor

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Substituições de NNRTI e utilização de doravirina

Doravirina não foi estudada em doentes com falência virológica prévia a qualquer outro tratamento antirretrovírico. As mutações associadas a NNRTIs detetadas no rastreio fizeram parte dos critérios de exclusão nos estudos de Fase 2b/3. Não foi estabelecido um ponto de corte para uma redução da suscetibilidade, produzida por várias substituições de NNRTIs, que esteja associada a uma redução na eficácia clínica (ver secção 5.1). Não existe evidência clínica suficiente que suporte a utilização de doravirina em doentes infetados pelo VIH-1 com evidência de resistência à classe de NNRTIs.

Utilização com indutores de CYP3A

Deve ter-se precaução na prescrição de doravirina com medicamentos que possam reduzir a exposição à doravirina (ver secções 4.3 e 4.5).

Síndrome de reativação imunológica

A síndrome de reativação imunológica foi notificada em doentes tratados com terapêutica antirretrovírica combinada. Durante a fase inicial do tratamento antirretrovírico combinado, os doentes cujo sistema imunitário responde podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais (como infeção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP], ou tuberculose), que pode necessitar de avaliação e tratamento adicionais.

Doenças autoimunes (como doença de Graves, hepatite autoimune, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) também foram notificados como ocorrendo no contexto de reativação imunológica; no entanto, o tempo até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Lactose

Os comprimidos contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na doravirina

A doravirina é principalmente metabolizada pelo CYP3A, e espera-se que os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A afetem a depuração da doravirina (ver secção 5.2). A doravirina não deve ser administrada concomitantemente com medicamentos que sejam indutores potentes da enzima CYP3A, uma vez que se prevêem diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia da doravirina (ver secções 4.3 e 5.2).

A administração concomitante com o indutor moderado de CYP3A, rifabutina, diminuiu as concentrações de doravirina (ver Tabela 1). Quando a doravirina é administrada concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas) (ver secção 4.2).

A administração concomitante de doravirina com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas são esperadas diminuições nas concentrações de doravirina. Se não for possível evitar a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. dabrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina, nafcilina, modafinil, telotristate de etilo), a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas) (ver secção 4.2).

A administração concomitante de doravirina e medicamentos que são inibidores do CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de doravirina. Contudo, não é necessário ajuste de dose quando a doravirina é administrada concomitantemente com inibidores do CYP3A.

Efeitos da doravirina noutros medicamentos

Não é provável que a doravirina na dose de 100 mg uma vez por dia tenha um efeito clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de medicamentos que são dependentes de proteínas de transporte para absorção e/ou eliminação ou que são metabolizados pelas enzimas CYP.

No entanto, a administração concomitante de doravirina e do substrato sensível ao CYP3A, midazolam, resultou numa diminuição de 18% na exposição ao midazolam, sugerindo que a doravirina pode ser um indutor fraco do CYP3A. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao administrar concomitantemente doravirina com medicamentos que sejam substratos sensíveis ao CYP3A que também tenham uma janela terapêutica estreita (por exemplo, tacrolímus e sirolímus).

Tabela de interações

A Tabela 1 mostra as interações estabelecidas e potenciais interações medicamentosas com doravirina, mas não inclui todas (aumento é indicado como ↑, diminuição é indicada como ↓ e nenhuma alteração como ↔).

Tabela 1: Interações de doravirina com outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Agentes que alteram o pH gástrico		
antiácido (suspensão oral de hidróxido de alumínio e magnésio) (20 ml DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{máx} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Não é necessário ajuste posológico.
pantoprazol (40 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{máx} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Não é necessário ajuste posológico.
omeprazol	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina		
lisinopril	Interação não estudada. Esperado: ↔ lisinopril	Não é necessário ajuste posológico.
Antiandrogénios		
enzalutamida	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Antibióticos		
nafcilina	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Anticonvulsivantes		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antidiabéticos		
metformina (1000 mg DU, doravirina 100 mg 1x/dia)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{máx} 0,94 (0,86; 1,03)	Não é necessário ajuste posológico.
canagliflozina liraglutido sitagliptina	Interação não estudada. Esperado: ↔ canagliflozina ↔ liraglutido ↔ sitagliptina	Não é necessário ajuste posológico.
Antidiarreicos		
telotristate de etilo	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Agentes usados no tratamento da gota e uricosúricos		
lesinurad	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Antimicobacterianos		
Dose única de rifampicina (600 mg DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{máx} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	A administração concomitante é contraindicada.
Dose múltipla de rifampicina (600 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{máx} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Indução do CYP3A)	
rifapentina	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
rifabutina (300 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{máx} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Indução do CYP3A)	Se a doravirina for administrada concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Antineoplásicos		
mitotano	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antipsicóticos		
tioridazina	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Agentes antifúngicos azólicos		
cetoconazol (400 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{máx} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A4)	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Bloqueadores dos canais de cálcio		
diltiazem verapamilo	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
Tratamento de fibrose cística		
lumacaftor	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antagonistas de recetores de endotelina		
bosentano	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Agentes antivíricos para a hepatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg de elbasvir 1x/dia + 200 mg de grazoprevir 1x/dia, doravirina 100 mg 1x/dia)	↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{máx} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Inibição do CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90 1,02) C _{máx} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{máx} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg de ledipasvir DU + 400 mg de sofosbuvir DU, doravirina 100 mg DU)	<p>↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{máx} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{máx} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{máx} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{máx} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Não é necessário ajuste posológico.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↔ doravirina</p>	Não é necessário ajuste posológico.
sofosbuvir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↔ doravirina</p>	Não é necessário ajuste posológico.
daclatasvir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↔ doravirina</p>	Não é necessário ajuste posológico.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir +/-ritonavir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A devido ao ritonavir)</p>	Não é necessário ajuste posológico.
dasabuvir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↔ doravirina</p>	Não é necessário ajuste posológico.
glecaprevir, pibrentasvir	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↑ doravirina (inibição do CYP3A)</p>	Não é necessário ajuste posológico.
ribavirina	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↔ doravirina</p>	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Medicamentos à base de plantas		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Agentes antivíricos para o VIH		
Inibidores de fusão e entrada		
enfuvirtida	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ enfuvirtida	Não é necessário ajuste posológico.
maraviroc	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ maraviroc	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da protease		
Inibidores da protease potenciados pelo ritonavir [†] (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A) ↔ Inibidores da protease potenciados	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da protease potenciados pelo cobicistato (darunavir, atazanavir)	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A) ↔ Inibidores da protease potenciados	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da transferência da cadeia de integrase		
dolutegravir (50 mg 1x/dia, doravirina 200 mg 1x/dia)	↔ doravirina AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{máx} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{máx} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Inibição da BCRP)	Não é necessário ajuste posológico.
raltegravir	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ raltegravir	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
elvitegravir potenciado pelo ritonavir [†]	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A) ↔ elvitegravir	Não é necessário ajuste posológico.
elvitegravir potenciado pelo cobicistato	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A) ↔ elvitegravir	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTI)		
tenofovir disoproxil (245 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{máx} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Não é necessário ajuste posológico.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina DU + 245 mg tenofovir disoproxil DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{máx} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{máx} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{máx} 1,17 (0,96; 1,42)	Não é necessário ajuste posológico.
abacavir	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ abacavir	Não é necessário ajuste posológico.
emtricitabina	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ emtricitabina	Não é necessário ajuste posológico.
tenofovir alafenamida	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↔ tenofovir alafenamida	Não é necessário ajuste posológico.
Imunossupressores		
tacrolímus sirolímus	Interação não estudada. Esperado: ↔ doravirina ↓ tacrolímus, sirolímus (Indução do CYP3A)	Monitorização das concentrações sanguíneas de tacrolímus e sirolímus, pois a dose destes agentes pode precisar de ser ajustada.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
Inibidores da quinase		
dabrafenib	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Analgésicos opiáceos		
metadona 20-200 mg 1x/dia dose individualizada, doravirina 100 mg 1x/dia	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{máx} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadona AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{máx} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadona AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{máx} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Não é necessário ajuste posológico.
buprenorfina naloxona	Interação não estudada. Esperado: ↔ buprenorfina ↔ naloxona	Não é necessário ajuste posológico.
Contracetivos orais		
0,03 mg etinilestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel DU, doravirina 100 mg 1x/dia	↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{máx} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{máx} 0,96 (0,88; 1,05)	Não é necessário ajuste posológico.
norgestimato/etinilestradiol	Interação não estudada. Esperado: ↔ norgestimato/etinilestradiol	Não é necessário ajuste posológico.
Potenciadores farmacocinéticos		
ritonavir (100 mg 2x/dia, doravirina 50 mg DU)	↑ doravirina AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{máx} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC de 90%)*	Recomendação relativa à administração concomitante com doravirina
cobicistato	Interação não estudada. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
Psicoestimulantes		
modafinil	Interação não estudada. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve tomar-se um comprimido de doravirina duas vezes ao dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).
Sedativos/hipnóticos		
midazolam (2 mg DU, doravirina 120 mg 1x/dia)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{máx} 1,02 (0,81; 1,28)	Não é necessário ajuste posológico.
Estatinas		
atorvastatina (20 mg DU, doravirina 100 mg 1x/dia)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{máx} 0,67 (0,52; 0,85)	Não é necessário ajuste posológico.
rosuvastatina sinvastatina	Interação não estudada. Esperado: ↔ rosuvastatina ↔ sinvastatina	Não é necessário ajuste posológico.
† = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração IC = intervalo de confiança; DU = dose única; 1x/dia = uma vez por dia; 2x/dia = duas vezes por dia *AUC _{0-∞} para dose única, AUC ₀₋₂₄ para uma vez por dia. †A interação foi avaliada apenas com ritonavir.		

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de doravirina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Registo de gravidez antirretrovírica

Foi estabelecido um Registo de Gravidez Antirretrovírica para monitorizar os resultados materno-fetais em doentes expostos a medicamentos antirretrovíricos durante a gravidez. Os médicos são encorajados a registar as suas doentes neste sistema.

Estudos em animais com doravirina não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos relacionados com a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de doravirina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a doravirina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de doravirina no leite (ver secção 5.3).

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de doravirina na fertilidade em seres humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos nefastos da doravirina na fertilidade quando submetidos a níveis de exposição superiores à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pifeltro sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados que foram notificados fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com doravirina (ver secção 4.8). Isto deve ser considerado ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos de fase 3 com doravirina em combinação com 2 NRTIs, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas (4 %) e cefaleia (3 %).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas com doravirina em combinação com 2 NRTIs de ensaios clínicos de Fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT e DRIVE AHEAD) estão listadas abaixo por sistema de classe de órgãos e frequência. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabela 2: Resumo tabelado das reações adversas associadas à doravirina utilizada em combinação com outros antirretrovíricos

Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	
Raros	erupção pustulosa
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	hipofosfatemia
Raros	hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	sonhos anormais, insónias ¹
Pouco frequentes	pesadelo, depressão ² , ansiedade ³ , irritabilidade, estado confusional, ideação suicida
Raros	agressão, alucinação, perturbação da adaptação, humor modificado, sonambulismo
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	cefaleia, tonturas, sonolência
Pouco frequentes	atenção alterada, defeito de memória, parestesia, hipertonia, sono de má qualidade

Frequência	Reações adversas
Vasculopatias	
Pouco frequentes	hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros	dispneia, hipertrofia das amígdalas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	náuseas, diarreia, flatulência, dor abdominal ⁴ , vômitos
Pouco frequentes	obstipação, desconforto abdominal ⁵ , distensão abdominal, dispepsia, fezes moles ⁶ , perturbação da motilidade gastrointestinal ⁷
Raros	tenesmo retal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	erupção cutânea ⁸
Pouco frequentes	prurido
Raros	dermatite alérgica, rosácea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	mialgia, artralgia
Raros	dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	
Raros	compromisso renal agudo, anomalia renal, cálculos urinários, nefrolitíase
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	astenia, mal-estar geral
Raros	dor no peito, arrepios, dor, sede
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada ⁹
Pouco frequentes	lipase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, amilase aumentada, diminuição da hemoglobina
Raros	creatinafosfoquinase no sangue aumentada
<p>1. insónia inclui: insónia, insónia inicial e perturbação do sono</p> <p>2. depressão inclui: depressão, humor depressivo, depressão grave e perturbação depressiva persistente</p> <p>3. ansiedade inclui: ansiedade e perturbação generalizada da ansiedade</p> <p>4. dor abdominal inclui: dor abdominal e dor no abdómen superior</p> <p>5. desconforto abdominal inclui: desconforto abdominal e mal-estar epigástrico</p> <p>6. fezes moles inclui: fezes moles e fezes anormais</p> <p>7. perturbação da motilidade gastrointestinal inclui: perturbação da motilidade gastrointestinal e motilidade intestinal frequente</p> <p>8. erupção cutânea inclui: erupção cutânea, erupção maculosa, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção papulosa e urticária</p> <p>9. alanina aminotransferase aumentada inclui: alanina aminotransferase aumentada e lesão traumática hepatocelular</p>	

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança de doravirina como componente de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil foi avaliada em 45 doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos infetados pelo VIH-1 com supressão virológica ou sem tratamento prévio, até à Semana 48, num ensaio clínico aberto

(IMPAACT 2014 (Protocolo 027)). O perfil de segurança nos indivíduos pediátricos foi semelhante ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre potenciais sintomas agudos e sinais de sobredosagem com doravirina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, código ATC: J05AG06

Mecanismo de ação

A doravirina é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa da piridinona do VIH-1 e inibe a replicação do VIH-1 por inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do VIH-1. A doravirina não inibe as ADN polimerases celulares humanas α , β e ADN polimerase mitocondrial γ .

Atividade antivírica em cultura celular

A doravirina apresentou um valor de EC_{50} de $12,0 \pm 4,4$ nM contra estirpes laboratoriais de tipo selvagem de VIH-1 quando testado na presença de soro humano normal a 100% utilizando células repórter MT4-GFP. A doravirina demonstrou atividade antivírica contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) com valores de EC_{50} variando de 1,2 nM a 10,0 nM.

Atividade antivírica em combinação com outros medicamentos antivíricos do VIH

A atividade antivírica da doravirina não foi antagónica quando associada aos NNRTIs delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina ou rilpivirina; os NRTIs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil ou zidovudina; os IP darunavir ou indinavir; o inibidor da fusão enfuvirtida; o antagonista do co-recetor CCR5 maraviroc; ou o inibidor da transferência da cadeia de integrase raltegravir.

Resistência

Em cultura celular

As estirpes resistentes à doravirina foram selecionadas em cultura de células a partir de VIH-1 do tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como VIH-1 resistente a NNRTI. Substituições observadas de aminoácidos emergentes em TR incluem: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. As substituições V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F conferiram reduções de 3,4 a 70 vezes na suscetibilidade à doravirina. Y318F em associação com V106A, V106M, V108I e F227C conferiram decréscimos superiores na suscetibilidade à doravirina em comparação com Y318F isoladamente, que conferiu uma redução de 10 vezes na suscetibilidade à doravirina. Não foram selecionadas mutações resistentes a NNRTI frequentes (K103N, Y181C) no estudo *in vitro*. O V106A (produzindo uma alteração de multiplicação de cerca de 19) apareceu como uma substituição inicial no vírus do subtipo B e V106A ou M nos subtipos A e C. Subsequentemente emergiu F227 (L/C/V) ou L234I em adição à substituição de V106 (duplos mutantes produzindo uma alteração de multiplicação > 100).

Em ensaios clínicos

Indivíduos adultos sem tratamento prévio

Os estudos de Fase 3, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, incluíram doentes não tratados previamente (n = 747) em que as seguintes substituições de NNRTIs faziam parte dos critérios de exclusão: 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.

A seguinte resistência de novo foi observada no subgrupo de análise de resistência (indivíduos com ARN do VIH-1 superior a 400 cópias por ml na falha virológica ou descontinuação precoce do estudo e com dados de resistência).

Tabela 3. Desenvolvimento de resistência até à semana 96 na população de falência virológica definida no protocolo + população de descontinuação precoce

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genótipo de sucesso, n	15	18	32	33
Resistência genotípica a				
DOR ou controlo (DRV ou EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Backbone NRTI	2**	0	6	5
M184I/V apenas	2	0	4	4
K65R apenas	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs no braço DOR: FTC/TDF (333) ou ABC/3TC (50); NRTIs no braço DRV+r: FTC/TDF (335) ou ABC/3TC (48) **O participantes receberam FTC/TDF ABC=abacavir; FTC=emtricitabina; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Substituições emergentes de resistência associadas à doravirina na TR incluíram um ou mais dos seguintes: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

Indivíduos adultos com supressão virológica

O estudo DRIVE-SHIFT incluiu doentes com supressão virológica (n = 670) sem história de falência do tratamento (ver secção, Experiência clínica). A ausência documentada de resistência genotípica (anterior ao início do primeiro tratamento) à doravirina, lamivudina e tenofovir era parte dos critérios de inclusão para doentes que mudaram de um tratamento com base num IP ou IIN. As substituições NNRTIs excluídas foram as listadas acima (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) com exceção das substituições TR K103N, G190A e Y181C (que foram aceites no DRIVE-SHIFT). A comprovação de resistência genotípica pré-tratamento não foi necessária para doentes que mudaram de um tratamento com base num NNRTI.

No ensaio clínico DRIVE-SHIFT, nenhum indivíduo desenvolveu resistência genotípica ou fenotípica à DOR, 3TC ou TDF durante as primeiras 48 semanas (mudança de tratamento imediata, N=447) ou 24 semanas (mudança de tratamento tardia, N=209) de tratamento com DOR/3TC/TDF. Um indivíduo desenvolveu mutação TR M184M/I e resistência fenotípica ao 3TC e FTC durante o tratamento com o regime de tratamento de base. Nenhum dos 24 indivíduos (11 no grupo de mudança de tratamento imediata, 13 no grupo de mudança de tratamento tardia) com mutações NNRTI de base (TR K103N, G190A ou Y181C) apresentou falência virológica até à Semana 48 ou até descontinuar o tratamento.

Doentes pediátricos

No ensaio clínico IMPAACT 2014 (Protocolo 027), nenhum indivíduo com supressão virológica de base cumpriu o critério para a análise de resistência. Um indivíduo sem tratamento prévio, que cumpriu o critério de falência virológica definido no protocolo (definido como 2 testes consecutivos com resultado de ARN do HIV-1 no plasma ≥ 200 cópias/ml) na Semana 24 ou após a Semana 24 foi avaliado para o desenvolvimento de resistência; não foi detetada emergência de resistência genotípica ou fenotípica à doravirina.

Resistência cruzada

A doravirina foi avaliada num número limitado de doentes com resistência aos NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); todos os doentes foram suprimidos a < 40 cópias/ml na semana 48. Não foi estabelecido um ponto de interrupção para uma redução na suscetibilidade, produzido por várias substituições de NNRTIs, que está associado a uma redução na eficácia clínica.

As estirpes laboratoriais do VIH-1 abrangendo as mutações frequentes associadas aos NNRTIs, K103N, Y181C ou K103N/Y181C na TR, exibem uma redução de menos de três vezes na suscetibilidade à doravirina em comparação com o vírus do tipo selvagem quando avaliadas na presença de 100% de soro normal humano. Em estudos *in vitro*, a doravirina foi capaz de suprimir as seguintes substituições associadas aos NNRTIs; K103N, Y181C e G190A sob concentrações clinicamente relevantes.

Foi avaliado um painel de 96 isolados clínicos diversos contendo mutações associadas a NNRTIs quanto à suscetibilidade à doravirina na presença de 10% de soro fetal bovino. Os isolados clínicos contendo a substituição de Y188L ou as substituições de V106 em combinação com A98G, H221Y, P225H, F227C ou Y318F mostraram uma redução da suscetibilidade à doravirina de mais de 100 vezes. Outras substituições de NNRTI estabelecidas produziram uma alteração de multiplicação de 5-10 vezes (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). A relevância clínica de uma redução de 5-10 vezes da suscetibilidade é desconhecida.

As substituições associadas à resistência à doravirina emergente do tratamento podem conferir resistência cruzada ao efavirenz, à rilpivirina, à nevirapina e à etravirina. Dos 8 participantes que desenvolveram resistência de alto nível à doravirina nos estudos principais, 6 apresentaram resistência fenotípica ao EFV e nevirapina, 3 à rilpivirina, e 3 apresentaram resistência parcial à etravirina com base no ensaio *Monogram Phenosense*.

Experiência clínica

Participantes adultos sem tratamento prévio

A eficácia de doravirina baseia-se na análise de dados às 96 semanas de dois ensaios de fase 3 aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação, com controlo ativo (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) em indivíduos sem tratamento antirretrovírico prévio, infetados com VIH-1 (n=1494). Consultar a secção Resistência para substituições de NNRTI que faziam parte dos critérios de exclusão.

No ensaio DRIVE-FORWARD, foram aleatorizados 766 indivíduos e receberam pelo menos uma dose de doravirina 100 mg ou darunavir + ritonavir 800 + 100 mg uma vez ao dia, cada um em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) ou abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selecionado pelo investigador. Na *baseline*, a mediana de idade dos indivíduos era de 33 anos (intervalo de 18 a 69 anos), 86% tinham contagem de células T CD4⁺ superior a 200 células por mm³, 84% eram do sexo masculino, 27% não-caucasianos, 4% tiveram co-infecção por vírus da hepatite B e/ou C, 10% tinham história de SIDA, 20% tinham ARN do VIH-1 superior a 100 000 cópias por ml, 13% receberam ABC/3TC e 87% receberam FTC/TDF; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No ensaio DRIVE-AHEAD, foram aleatorizados 728 indivíduos e receberam pelo menos uma dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ou efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) uma vez por dia. Na *baseline*, a mediana de idade dos participantes era de 31 anos (intervalo de 18 a 70 anos), 85% eram do sexo masculino,

52% eram não-caucasianos, 3% tinham co-infecção por hepatite B ou C, 14% tinham história de SIDA, 21% tinham ARN do VIH-1 > 100 000 cópias por ml e 12% tinham contagem de células T CD4⁺ < 200 células por mm³; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Os resultados da Semana 48 e 96 para DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD encontram-se na Tabela 4. Os regimes com base em doravirina demonstraram eficácia consistente entre os fatores prognósticos demográficos e da situação basal.

Tabela 4: Resposta de eficácia (<40 cópias/ml , abordagem *Snapshot*) nos estudos principais

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Semana 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferença (95 % IC)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Semana 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferença (95 % IC)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Resultado à Semana 48 (<40 cópias/ml) por fator de base				
Cópias HIV-1 ARN/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 %)
Contagem CD4, células/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 %)
Tratamento NRTI de base				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Subtipo vírico				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
não-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Alteração média de CD4 desde a situação basal				
Semana 48	193	186	198	188
Semana 96	224	207	238	223

*Para a Semana 96, foram excluídos da análise alguns indivíduos com ARN-VIH-1 em falta.

O P007 foi um estudo de Fase 2b em participantes adultos infetados com VIH-1 sem tratamento prévio com antirretrovíricos (n = 340). Na Parte I, os participantes foram aleatorizados para receber uma das 4 doses de doravirina ou EFV, cada uma em combinação com FTC/TDF. Após a semana 24, todos os participantes aleatorizados para receber doravirina foram transferidos para (ou mantidos em) 100 mg de doravirina. Participantes adicionais foram aleatorizados na Parte II para receber 100 mg de doravirina ou EFV, cada um em combinação com FTC/TDF. Em ambas as partes do ensaio, a doravirina e o EFV foram administrados como terapêutica com ocultação e o FTC/TDF foi administrado em regime aberto.

Tabela 5: Resposta de eficácia na semana 24 (abordagem *snapshot*)

	Doravirina 25 mg (N=40) n (%)	Doravirina 50 mg (N=43) n (%)	Doravirina 100 mg (N=42) n (%)	Doravirina 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Diferenças de tratamento † (IC 95 %) ††	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Alteração média de CD4 desde a situação basal (células/mm³) **	154	113	134	141	121
†Um valor positivo favorece a doravirina em relação ao efavirenz. ††Os IC 95% foram calculados usando o método de Miettinen e Nurminen com pesos proporcionais ao tamanho de cada estrato (seleção de ARN do VHB-1 > 100 000 cópias/ml ou ≤ 100 000 cópias/ml). **Abordagem para lidar com dados ausentes: Abordagem de falha observada (OF). A contagem basal de células CD4 foi realizada para participantes que descontinuaram a terapêutica atribuída devido à falta de eficácia. Nota: Tanto a doravirina como o efavirenz foram administrados com emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

Indivíduos adultos com supressão virológica

A eficácia da mudança de tratamento de um regime de tratamento de base que consiste em dois inibidores da transcriptase reversa nucleósidos em associação com um IP potenciado com ritonavir ou cobicistato, ou com elvitegravir potenciado com cobicistato ou com um NNRTI para DOR/3TC/TDF foi avaliada num ensaio aberto, aleatorizado (DRIVE-SHIFT), em adultos infetados por VIH-1 com supressão virológica. Os indivíduos deviam estar em supressão virológica (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml) no regime de tratamento de base há pelo menos 6 meses antes de serem incluídos no ensaio, sem história de falência virológica e ausência documentada de substituições TR que conferem resistência à doravirina, lamivudina e tenofovir (ver seção Resistência). Os indivíduos foram aleatorizados para alterar o tratamento para DOR/3TC/TDF no período basal [N = 447, Grupo de Mudança de Tratamento Imediata (*ISG – Immediate Switch Group*)], ou manter o regime de tratamento de base até à Semana 24, e neste ponto alterar para DOR/3TC/TDF [N = 223, Grupo de Mudança de Tratamento Tardia (*DSG – Delayed Switch Group*)]. No período basal, a mediana de idade dos indivíduos foi 43 anos, 16% eram mulheres e 24% eram Não-Caucasianos.

No ensaio DRIVE-SHIFT, uma mudança de tratamento imediata para DOR/3TC/TDF demonstrou ser não-inferior à Semana 48 quando comparada com a continuação do regime de tratamento de base à Semana 24 conforme avaliado pela proporção de indivíduos com ARN do VIH < 40 cópias/ml. Os resultados do tratamento são apresentados na Tabela 6. Foram observados resultados consistentes na comparação à Semana 24 de Tratamento em cada grupo de tratamento.

Tabela 6: Eficácia de resposta (abordagem *snapshot*) no estudo DRIVE-SHIFT.

Outcome	DOR/3TC/TDF Uma vez por dia ISG Semana 48 N=447	Regime de Tratamento de Base DSG Semana 24 N=223
ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Diferença (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Proporção (%) de Indivíduos Com ARN VIH-1 < 40 cópias/ml por Regime de Tratamento de Base Recebido		
IP potenciado com Ritonavir ou Cobicistato	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenciado com Cobicistato	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporção (%) de Indivíduos Com ARN VIH-1 < 40 cópias/ml por Contagem de Células T CD4⁺ no período basal (células/mm³)		
< 200 células/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 células/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN do VIH-1 ≥ 40 cópias/ml [†]	3 %	4 %
Sem Dados Viroológicos Dentro do Período em Estudo	8 %	3 %
Descontinuou o estudo devido a AA ou Morte [‡]	3 %	0
Descontinuou o estudo por Outras Razões [§]	4 %	3 %
Em estudo mas com dados em falta	0	0
*O IC 95% para a diferença de tratamento foi calculado usando o método de Mantel-Haenszel estratificado.		
[†] Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento do ensaio ou o ensaio antes da Semana 48 para ISG ou antes da Semana 24 para DSG por falta ou perda de eficácia e indivíduos com ARN do VIH-1 ≥ 40 cópias/ml no período da Semana 48 para ISG ou da Semana 24 para DSG.		
[‡] Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimentos adversos (AA) ou morte caso tenha resultado em falta de dados virológicos no tratamento durante o período específico.		
[§] Outras razões incluem: perda no seguimento, falta de adesão ao tratamento em estudo, decisão do médico, desvio ao protocolo, descontinuação por decisão do indivíduo.		
Regime de tratamento de base = IP potenciado com ritonavir ou cobicistato (especificamente atazanavir, darunavir ou lopinavir), ou elvitegravir potenciado com cobicistato, ou NNRTI (especificamente efavirenz, nevirapina ou rilpivirina), cada um administrado com dois NRTIs.		

Descontinuação devido a acontecimentos adversos

Numa análise agrupada combinando dados de dois ensaios sem tratamento prévio (P007 e DRIVE-AHEAD), foi observada uma proporção menor de participantes que descontinuaram devido a um acontecimento adverso na semana 48 para os grupos de tratamento combinados (2,8%) de doravirina (100 mg) em comparação com o grupo de tratamento EFV combinado (6,1%) (diferença de tratamento -3,4%, valor de p 0,012).

População pediátrica

A eficácia de doravirina foi avaliada em associação com lamivudina e tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) num ensaio clínico aberto, com um braço de doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos, infetados com VIH-1 (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)).

Na *baseline*, a mediana de idade dos indivíduos era 15 anos (intervalo: 12 a 17), 58% eram do sexo feminino, 78% eram Asiáticos e 22% eram Negros, e a mediana de contagem de células T CD4+ era 713 células por mm³ (intervalo: 84 a 1.397). Após mudança de tratamento para DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) dos indivíduos com supressão virológica mantiveram a supressão (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na Semana 24 e 93% (40/43) mantiveram a supressão (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na Semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com doravirina em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1). Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética da doravirina foi estudada em participantes saudáveis e em participantes infetados pelo VIH-1. A farmacocinética da doravirina é semelhante em participantes saudáveis e em participantes infetados pelo VIH-1. O estado estacionário foi geralmente alcançado no dia 2 da posologia diária única, com taxas de acumulação de 1,2 a 1,4 para AUC₀₋₂₄, C_{máx}, e C₂₄. A farmacocinética em estado estacionário de doravirina, após administração de 100 mg uma vez por dia a participantes infetados com VIH-1, com base numa análise farmacocinética da população, é fornecida abaixo.

Parâmetro MG (%CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·h/ml	C _{máx} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doravirina 100 mg uma vez por dia	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

MG: Média geométrica, % CV: Coeficiente geométrico de variação

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 2 horas após a administração. A doravirina tem uma biodisponibilidade absoluta estimada de, aproximadamente, 64% para o comprimido de 100 mg.

Efeito dos alimentos na absorção oral

A administração de um único comprimido de doravirina com uma refeição rica em gorduras a participantes saudáveis resultou num aumento de 16% e 36% na AUC de doravirina e C₂₄, respetivamente, enquanto que a C_{máx} não foi significativamente afetada.

Distribuição

Com base na administração de uma microdose intravenosa, o volume de distribuição de doravirina é de 60,5 l. A doravirina possui uma ligação de, aproximadamente, 76% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Com base em dados *in vitro*, a doravirina é metabolizada primariamente pelo CYP3A.

Eliminação

A doravirina tem uma semivida terminal ($t_{1/2}$) de, aproximadamente, 15 horas. A doravirina é eliminada primariamente através do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4. A excreção biliar de medicamento inalterado pode contribuir para a eliminação da doravirina, mas não se espera que esta via de eliminação seja significativa. A excreção de medicamento inalterado através da excreção urinária é menor.

Compromisso renal

A excreção renal de doravirina é menor. Num estudo comparando 8 participantes, com compromisso renal grave, com 8 participantes sem compromisso renal, a exposição a uma dose única de doravirina foi 31% superior em participantes com compromisso renal grave. Numa análise farmacocinética populacional, que incluiu participantes com CrCl entre 17 e 317 ml/min, a função renal não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da doravirina. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A doravirina não foi estudada em doentes com doença renal terminal ou em doentes em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A doravirina é primariamente metabolizada e eliminada pelo fígado. Não houve diferença clinicamente relevante na farmacocinética da doravirina num estudo comparando 8 participantes com compromisso hepático moderado (classificado como classe B de Child-Pugh, principalmente devido ao aumento da encefalopatia e valores de ascite) com 8 participantes sem compromisso hepático. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A doravirina não foi estudada em participantes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

População pediátrica

As exposições médias à doravirina foram semelhantes em 54 doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos e pesando pelo menos 35 kg, que receberam doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil no IMPAACT 2014 (Protocolo 027), relativamente a adultos após administração de doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (Tabela 7).

Tabela 7: Farmacocinética no estado estacionário para doravirina após administração de doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil em doentes pediátricos infetados por VIH com idade entre 12 anos e menos de 18 anos e pesando pelo menos 35 kg

Parâmetro*	Doravirina†
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	16,4 (24)
C _{máx} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)

*Apresentado como média geométrica (%CV: coeficiente de variação geométrico)
†Da análise PK populacional (n=54)
Abreviaturas: AUC=área sob a curva de concentração no tempo; C_{máx}=concentração máxima; C₂₄=concentração às 24 horas

Idosos

Embora tenha sido incluído um número limitado de participantes com idade igual ou superior a 65 anos (n = 36), não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da doravirina em participantes com pelo menos 65 anos de idade em comparação com participantes com menos de 65 anos de idade, num ensaio de Fase 1 ou numa análise farmacocinética populacional. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre homens e mulheres para doravirina.

Raça

Não foram identificadas diferenças raciais clinicamente relevantes na farmacocinética da doravirina com base numa análise farmacocinética populacional da doravirina, em participantes saudáveis e infectados pelo VIH-1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva

Foram realizados estudos de reprodução com doravirina administrada por via oral em ratos e coelhos, com exposições aproximadamente 9 vezes (ratos) e 8 vezes (coelhos) superiores à exposição em humanos na dose humana recomendada (DHR) sem efeitos no desenvolvimento embrio-fetal (ratos e coelhos) ou pré/pós-natal (ratos). Estudos em ratos e coelhos fêmea prenhas mostraram que a doravirina é transferida para o feto através da placenta, com concentrações plasmáticas fetais de até 40% (coelhos) e 52% (ratos) do que as concentrações maternas observadas no Dia 20 da gestação.

A doravirina foi excretada no leite de ratos lactantes após administração oral, com concentrações no leite aproximadamente 1,5 vezes superiores às concentrações plasmáticas maternas.

Carcinogénese

Estudos de carcinogénese oral a longo prazo de doravirina em ratinhos e ratos não mostraram evidência de potencial carcinogénico em exposições estimadas até 6 vezes (ratinhos) e 7 vezes (ratos) superiores às exposições humanas na DHR.

Mutagénese

A doravirina não foi genotóxica numa série de ensaios *in vitro* ou *in vivo*.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeitos na fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce quando a doravirina foi administrada a ratos num nível de exposição até 7 vezes superior à exposição em humanos na DHR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica (E468)
Acetato succinato de hipromelose

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)

Revestimento de película

Cera de carnaúba (E903)
Hipromelose (E464)
Lactose mono-hidratada
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses
Após a primeira abertura do frasco utilizar dentro de 35 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não remova o excicante. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Para condições de conservação após primeira abertura do frasco consultar secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças com excicante de sílica gel.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- 1 frasco com 30 comprimidos revestidos por película.
- 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pifeltro 100 mg comprimidos revestidos por película
doravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral. Engolir inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pifeltro

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pifeltro 100 mg comprimidos revestidos por película
doravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1332/001

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pifeltro 100 mg comprimidos revestidos por película doravirina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Pifeltro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pifeltro
3. Como tomar Pifeltro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como armazenar Pifeltro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pifeltro e para que é utilizado

O que é Pifeltro

Pifeltro é utilizado para tratar a infeção por VIH ("vírus da imunodeficiência humana"). Pertence a um grupo de medicamentos chamados "medicamentos antirretrovíricos".

Pifeltro contém a substância ativa doravirina - um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (NNRTI).

Para que é utilizado Pifeltro

Pifeltro é usado para tratar a infeção por VIH em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem pelo menos 35 kg. O VIH é o vírus que causa a SIDA ("síndrome da imunodeficiência adquirida"). Não deve tomar Pifeltro se o seu médico lhe disse que o vírus causador da sua infeção é resistente à doravirina.

Pifeltro tem que ser utilizado em combinação com outros medicamentos para o VIH.

Como funciona o Pifeltro

Quando usado com outros medicamentos, Pifeltro atua ao impedir que o VIH produza mais vírus no seu corpo. Isto ajudará ao:

- reduzir a quantidade de VIH no seu sangue (isto é chamado a sua "carga vírica")
- aumentar o número de glóbulos brancos chamados "CD4⁺ T". Este aumento pode tornar o seu sistema imunitário mais forte. Isto pode reduzir o risco de morte prematura ou de ter infeções porque o seu sistema imunitário está fraco.

2. O que precisa de saber antes de tomar Pifeltro

Não tome Pifeltro

- se tem alergia à doravirina ou a quaisquer outro componente deste medicamento indicados na secção 6.
- se estiver a tomar os seguintes medicamentos:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para convulsões)
 - rifampicina, rifapentina (medicamentos para a tuberculose)
 - Hipericão (*Hypericum perforatum*, uma planta medicinal usada para a depressão e a ansiedade) ou produtos que o contêm
 - mitotano (um medicamento para tratar o cancro)
 - enzalutamida (um medicamento para tratar o cancro da próstata)
 - lumacaftor (um medicamento para tratar a fibrose cística)

Não tome Pifeltro se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pifeltro. Consulte também a secção “Outros Medicamentos e Pifeltro”.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pifeltro.

Síndrome de reativação imunológica

Isto pode acontecer quando começar a tomar qualquer medicamento contra o VIH, incluindo este medicamento. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que estão escondidas no seu corpo há muito tempo. Informe imediatamente o seu médico, se começar a ter novos sintomas depois de iniciar o seu medicamento para o VIH.

As doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção por VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 12 anos de idade ou peso inferior a 35 kg. O uso de Pifeltro em crianças com menos de 12 anos de idade ainda ou peso inferior a 35 kg ainda não foi estudado.

Outros medicamentos e Pifeltro

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto acontece porque outros medicamentos podem afetar a forma como Pifeltro funciona e Pifeltro pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

Existem alguns medicamentos que não pode tomar com Pifeltro. Veja a lista na secção “Não tome Pifeltro”.

Informe o seu médico antes de tomar os seguintes medicamentos com Pifeltro, uma vez que o seu médico pode necessitar de alterar a dose dos seus medicamentos:

- bosentano (um medicamento para tratar doenças pulmonares)
- dabrafenib (um medicamento para tratar o cancro da pele)
- lesinurad (um medicamento para tratar a gota)
- modafinil (um medicamento para tratar a sonolência excessiva)
- nafcilina (um medicamento para tratar algumas infeções bacterianas)
- rifabutina (um medicamento para tratar algumas infeções bacterianas, como a tuberculose)

- telotristate de etilo (um medicamento para tratar a diarreia em pessoas com síndrome carcinoide)
- tioridazina (um medicamento para tratar doenças psiquiátricas, como a esquizofrenia)

Se o seu médico decidir que deve tomar estes medicamentos com Pifeltro, deve ser tomado um comprimido de doravirina duas vezes por dia (com aproximadamente 12 horas de intervalo).

O seu médico poderá verificar os seus níveis sanguíneos ou monitorizar os efeitos indesejáveis se tomar os seguintes medicamentos com Pifeltro:

- sirolimus (um medicamento usado para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante)
- tacrolímus (um medicamento usado para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico sobre os riscos e benefícios de tomar Pifeltro. É preferível evitar a utilização deste medicamento durante a gravidez. Isto, porque não foi estudado durante a gravidez e desconhece-se se irá prejudicar o seu bebé enquanto estiver grávida.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenha cuidado se ao conduzir ou andar de bicicleta ou ao operar máquinas sentir tonturas, cansaço ou sonolência após tomar este medicamento.

Pifeltro comprimidos contêm lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância à lactose, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Pifeltro

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Este medicamento tem que ser utilizado em combinação com outros medicamentos para o VIH.

Quanto tomar

A dose recomendada é de 1 comprimido uma vez por dia. Se tomar certos medicamentos, o seu médico poderá ter de alterar a quantidade de doravirina a tomar. Consulte a secção “Outros medicamentos e Pifeltro” para ver a lista de medicamentos.

Ao tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro (não esmague ou mastigue).
- Este medicamento pode ser tomado com alimentos ou entre as refeições.

Se tomar mais Pifeltro do que deveria

Não tome mais do que a dose recomendada. Se tomar mais acidentalmente, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Pifeltro

- É importante que não se esqueça ou salte doses deste medicamento.

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Mas se a sua próxima dose for dentro de 12 horas, não tome a dose de que se esqueceu e tome a próxima no horário habitual. Em seguida, continue o seu tratamento como antes.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Pifeltro

Não fique sem este medicamento. Renove a sua receita ou fale com o seu médico antes do medicamento acabar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- sonhos anormais, dificuldade em dormir (insónia)
- dor de cabeça, tonturas, sonolência
- sentir-se enjoado (náuseas), diarreia, dor de estômago, vômitos, gases (flatulência)
- erupção da pele
- sentir-se cansado

Os exames ao sangue também podem mostrar:

- aumento dos níveis de enzimas do fígado (ALT)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- pesadelos, depressão, ansiedade, irritabilidade, sentir-se confuso, pensamentos suicidas
- dificuldade de concentração, problemas de memória, formigueiro das mãos e pés, rigidez muscular, má qualidade do sono
- pressão arterial elevada
- obstipação, desconforto no estômago, estômago inchado ou enfartado (distensão abdominal), indigestão, fezes moles, espasmos no estômago
- comichão
- dores musculares, dor nas articulações
- sentir-se fraco, sensação geral de mal-estar

Os exames ao sangue também podem mostrar:

- diminuição dos níveis de fosfato
- aumento dos níveis de enzimas do fígado (AST)
- aumento dos níveis de lipase
- aumento dos níveis de amilase
- diminuição dos níveis de hemoglobina

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas:

- agressividade, alucinações, dificuldade de adaptação às mudanças, alterações de humor, sonambulismo
- dificuldade em respirar, amígdalas aumentadas
- sensação de defecação incompleta
- inflamação da pele devido a alergia, vermelhidão nas bochechas, nariz, queixo ou testa, inchaços ou borbulhas na face

- lesão renal, problemas renais, pedras nos rins
- dor no peito, sentir frio, dor, sede

Os exames ao sangue também podem mostrar:

- diminuição dos níveis de magnésio
- aumento dos níveis de creatinafosfoquinase

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pifeltro

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após EXP. Este medicamento deve ser utilizado dentro de 35 dias após a primeira abertura do frasco.
- O frasco contém um excicante que protege os comprimidos da humidade. Mantenha o excicante dentro do frasco e não deite fora até tomar todo o medicamento.
- Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém Pifeltro

- A substância ativa é doravirina 100 mg.
- Os outros componentes são croscarmelose sódica E468; acetato succinato de hipromelose; lactose mono-hidratada; estearato de magnésio E470b; celulose microcristalina E460; e sílica coloidal anidra E551. Os comprimidos são revestidos por película com um material de revestimento contendo os seguintes componentes: cera carnaúba E903, hipromelose E464; lactose mono-hidratada; dióxido de titânio E171; e triacetina E1518.

Qual o aspeto de Pifeltro e conteúdo da embalagem

Pifeltro está disponível como um comprimido revestido por película branco, oval e com a gravação do logotipo da empresa e 700 num lado e liso do outro lado.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- 1 frasco com 30 comprimidos revestidos por película
- 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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 A.Φ.Β.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@merck.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> .