1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pifeltro 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg doraviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 222 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen, soikea 19,00 mm x 9,50 mm tabletti, jossa on toisella puolella yhtiön logo ja merkintä 700 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pifeltro on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV-1:n) aiheuttaman infektion hoitoon yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa aikuisille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 35 kg painaville nuorille, joilla ei havaita eikä ole aikaisemmin havaittu viitteitä resistenssistä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien ryhmän (NNRTI-ryhmän) lääkkeitä vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

Suositeltu annostus on yksi 100 mg:n tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Annoksen säätäminen
Jos Pifeltro-valmistetta käytetään yhdessä rifabutiinin kanssa, yksi 100 mg:n Pifeltro-tabletti on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.5).

Doraviriinin käyttöä samanaikaisesti muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole arvioitu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. dabrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tioridatsiinin, nafsilliinin, modafiniilin, telotristaattietyylin) kanssa voida välttää, yksi 100 mg:n Pifeltro-tabletti on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Jos annos on unohtunut
Jos Pifeltro-annoksen unohtuminen huomataan 12 tunnin kuluessa sen tavanomaisesta ottoajankohdasta, potilaan on otettava annos mahdollisimman pian ja palattava sen jälkeen normaaliin aikatauluun. Jos annoksen normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, potilaan on jätettävä

unohtunut annos väliin ja otettava seuraava annos normaalin aikataulun mukaan. Potilas ei saa ottaa kahta annosta samanaikaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Doraviriiniannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Doraviriiniannostusta ei tarvitse muuttaa lievässä, kohtalaisessa eikä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Doraviriinia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden eikä dialyysipotilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta ei vaadi doraviriiniannoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa. Ei tiedetä, suurentaako vaikea maksan vajaatoiminta doraviriinialtistusta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriinia annetaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Pifeltro-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden tai alle 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Pifeltro otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisena (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö sytokromi P450 CYP3A -entsyymin voimakkaiden induktoreiden kanssa ei ole sallittua, sillä plasman doraviriinipitoisuus saattaa pienentyä huomattavasti, mikä voi heikentää Pifeltro-valmisteen tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi:
- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini, rifapentiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- mitotaani
- entsalutamidi
- lumakaftori.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot ja doraviriinin käyttö

Doraviriinia ei ole tutkittu potilailla, joiden aikaisempi hoito jollakin muulla antiretroviruslääkkeellä on todettu virologisesti tehottomaksi. Seulonnassa todetut NNRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat poissulkukriteerejä vaiheen 2b/3 tutkimuksissa. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääkeherkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa (ks. kohta 5.1). Kliinistä näyttöä ei ole riittävästi, jotta doraviriinia voitaisiin suositella HIV-1-potilaille, joilla on havaittu viitteitä resistenssistä NNRTI-ryhmän lääkkeitä vastaan.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Doraviriinia sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.8). Lisäksi doraviriinia sisältävää kahden lääkkeen yhdistelmähoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.8). Hoidon määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava näiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Pifeltro-valmisteen käyttö on lopetettava heti ja on harkittava muuta hoitoa (tarpeen mukaan). Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin, ja asianmukainen hoito on aloitettava. Jos potilaalle on kehittynyt vaikea ihoon kohdistuva haittavaikutus, kuten SJS, TEN tai DRESS, Pifeltro-valmisteen käytön yhteydessä, Pifeltro-hoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa myöhemmin uudelleen.

Käyttö CYP3A:n induktoreiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä doraviriinia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää doraviriinialtistusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu immuunireaktivaatio-oireyhtymää. Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon alkuvaiheessa potilaille, joiden immuunijärjestelmä vastaa hoitoon, voi kehittyä tulehdusreaktio oireettomia tai piileviä opportunistisia infektioita vastaan (esimerkiksi *Mycobacterium avium* -infektio, sytomegalovirusinfektio, *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume [PCP] tai tuberkuloosi), joka saattaa vaatia lisätutkimuksia ja hoitoa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia, autoimmuunihepatiittia, polymyosiittia ja Guillain-Barrén oireyhtymää), mutta niiden ilmaantumisajankohta vaihtelee enemmän ja ne voivat ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon alkamisesta.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset doraviriiniin

Doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymin välityksellä, ja lääkevalmisteet, jotka indusoivat tai estävät CYP3A-entsyymin toimintaa, vaikuttavat todennäköisesti doraviriinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2). Doraviriinia ei saa käyttää yhdessä CYP3A-entsyymin voimakkaiden induktoreiden kanssa, sillä seurauksena voi olla plasman doraviriinipitoisuuksien huomattava pieneneminen, mikä voi heikentää doraviriinin tehoa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Samanaikainen käyttö CYP3A:n kohtalaisen induktorin, rifabutiinin, kanssa pienensi doraviriinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1). Jos doraviriinia annetaan yhdessä rifabutiinin kanssa, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (annokset on otettava noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.2).

Doraviriinin samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole tutkittu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. debrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tioridatsiinin,

nafsilliinin, modafiniilin, telotristaattietyylin) kanssa voida välttää, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (annokset on otettava noin 12 tunnin välein) (ks. kohta 4.2).

Doraviriinin käyttö CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa plasman doraviriinipitoisuuden suurenemiseen. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, kun doraviriinia käytetään CYP3A:n estäjien kanssa.

Doraviriinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Doraviriinilla ei 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta niiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa, joiden imeytyminen ja/tai eliminoituminen tapahtuu kuljettajaproteiinien avulla tai jotka metaboloituvat CYP-entsyymien välityksellä.
Doraviriinin ja CYP3A:n herkän substraatin, midatsolaamin, yhteiskäyttö pienenensi kuitenkin midatsolaamialtistusta 18 %, mikä viittaa siihen, että doraviriini saattaa olla CYP3A:n heikko induktori. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriinia annetaan yhdessä CYP3A:n herkkien substraattien kanssa, joilla on myös kapea terapeuttinen pitoisuusalue (tällaisia ovat esimerkiksi takrolimuusi ja sirolimuusi).

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukkoon 1 on kerätty varmistettuja ja muita mahdollisia doraviriinin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, mutta luettelo ei ole täydellinen (suureneminen on merkitty ↑, pieneneminen on merkitty ↓ ja ei muutosta on merkitty ↔).

Taulukko 1: Doraviriinin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa**
Liikahappoisuutta vähentävät lääkkeet		
antasidit (alumiini- ja magnesiumhydroksidi, oraalisuspensio) (20 ml kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 1,01 (0,92–1,11) C_{max} 0,86 (0,74–1,01) C_{24} 1,03 (0,94–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,83 (0,76–0,91) C_{max} 0,88 (0,76–1,01) C_{24} 0,84 (0,77–0,92)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
omepratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät		
lisinopriili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ lisinopriili	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa**
Antiandrogeenit		
entsalutamidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Antibiootit		
nafsilliini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Epilepsialääkkeet		
karbamatsepiini okskarbatsepiini fenobarbitaali fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Diabeteslääkkeet		
metformiini (1 000 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ metformiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C_{max} 0,94 (0,86–1,03)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kanagliflotsiini liraglutidi sitagliptiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ kanagliflotsiini ↔ liraglutidi ↔ sitagliptiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ripulilääkkeet		
telotristaattietyyli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Kihtilääkkeet ja virtsahapon eritystä lisäävät lääkeaineet		
lesinuradi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini kerta-annoksena (600 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena) Rifampisiini toistuvina annoksina (600 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,91 (0,78–1,06) C_{max} 1,40 (1,21–1,63) C_{24} 0,90 (0,80–1,01) ↓ doraviriini AUC 0,12 (0,10–0,15) C_{max} 0,43 (0,35–0,52) C_{24} 0,03 (0,02–0,04) (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,50 (0,45–0,55) C_{max} 0,99 (0,85–1,15) C_{24} 0,32 (0,28–0,35) (CYP3A:n induktio)	Jos doraviriinia annetaan yhdessä rifabutiinin kanssa, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Syöpälääkkeet		
mitotaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Psykoosilääkkeet		
tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Atsolirakenteiset sienilääkkeet		
ketokonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 3,06 (2,85–3,29) C_{max} 1,25 (1,05–1,49) C_{24} 2,75 (2,54–2,98) (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
flukonatsoli itrakonatsoli posakonatsoli vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A4:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Kalsiuminestäjät		
diltiatseemi verapamiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Kystisen fibroosin hoitoon tarkoitetut lääkkeet		
lumakaftori	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Endoteliinireseptorin salpaajat		
bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
C-hepatiittilääkkeet		
elbasviiri + gratsopreviiri (50 mg elbasviiria kerran vuorokaudessa + 200 mg gratsopreviiria kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↑ doraviriini AUC 1,56 (1,45–1,68) C_{max} 1,41 (1,25–1,58) C_{24} 1,61 (1,45–1,79) (CYP3A:n esto) ↔ elbasviiri AUC 0,96 (0,90–1,02) C_{max} 0,96 (0,91–1,01) C_{24} 0,96 (0,89–1,04) ↔ gratsopreviiri AUC 1,07 (0,94–1,23) C_{max} 1,22 (1,01–1,47) C_{24} 0,90 (0,83–0,96)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa**
ledipasviiri + sofosbuviiri (90 mg ledipasviiria kerta-annoksena + 400 mg sofosbuviiria kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 1,15 (1,07–1,24) C_{max} 1,11 (0,97–1,27) C_{24} 1,24 (1,13–1,36) ↔ ledipasviiri AUC 0,92 (0,80–1,06) C_{max} 0,91 (0,80–1,02) ↔ sofosbuviiri 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)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
sofosbuviiri/velpatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
sofosbuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
daklatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri +/- ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (Ritonaviirista johtuva CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
dasabuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
glekapreviiri, pibrentasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
ribaviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
HIV-lääkkeet		
Fuusionestäjät ja kemokiinireseptorin salpaajat		
enfuvirtidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ enfuvirtidi	Annosta ei tarvitse muuttaa.
maraviroki	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ maraviroki	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Proteaasinestäjät		
ritonaviirilla† tehostetut proteaasinestäjät (atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ tehosteaineen kanssa annetut proteaasinestäjät	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kobisistaatilla tehostetut proteaasinestäjät (darunaviiri, atatsanaviiri)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ tehosteaineen kanssa annetut proteaasinestäjät	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
Integraasinestäjät		
dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ doraviriini AUC 1,00 (0,89–1,12) C_{max} 1,06 (0,88–1,28) C_{24} 0,98 (0,88–1,09) ↑ dolutegraviiri AUC 1,36 (1,15–1,62) C_{max} 1,43 (1,20–1,71) C_{24} 1,27 (1,06–1,53) (BCRP:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ raltegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ritonaviirilla† tehostettu elvitegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ elvitegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto) ↔ elvitegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI)		
tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,95 (0,80–1,12) C_{max} 0,80 (0,64–1,01) C_{24} 0,94 (0,78–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
lamivudiini + tenofoviiridisoproksiili (300 mg lamivudiinia kerta-annoksena + 245 mg tenofoviiridisoproksiilia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,96 (0,87–1,06) C_{max} 0,97 (0,88–1,07) C_{24} 0,94 (0,83–1,06) ↔ lamivudiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C_{max} 0,92 (0,81–1,05) ↔ tenofoviiri AUC 1,11 (0,97–1,28) C_{max} 1,17 (0,96–1,42)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ abakaviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ emtrisitabiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
tenofoviirialafenamidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↔ tenofoviirialafenamidi	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
takrolimuusi sirolimuusi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ doraviriini ↓ takrolimuusi, sirolimuusi (CYP3A:n induktio)	Veren takrolimuusi- ja sirolimuusipitoisuuksia on seurattava, sillä näiden lääkeaineiden annosta voi olla tarpeen muuttaa.
Kinaasinestäjät		
dabrafenibi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Opioidianalgeetit		
metadoni 20–200 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisenä annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	↓ doraviriini AUC 0,74 (0,61–0,90) C_{max} 0,76 (0,63–0,91) C_{24} 0,80 (0,63–1,03) ↔ R-metadoni AUC 0,95 (0,90–1,01) C_{max} 0,98 (0,93–1,03) C_{24} 0,95 (0,88–1,03) ↔ S-metadoni AUC 0,98 (0,90–1,06) C_{max} 0,97 (0,91–1,04) C_{24} 0,97 (0,86–1,10)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
buprenorfiini naloksoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ buprenorfiini ↔ naloksoni	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ehkäisytabletit		
0,03 mg etinyyliestradiolia / 0,15 mg levonorgestreelia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	↔ etinyyliestradioli AUC 0,98 (0,94–1,03) C_{max} 0,83 (0,80–0,87) ↑ levonorgestreeli AUC 1,21 (1,14–1,28) C_{max} 0,96 (0,88–1,05)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
norgestimaatti/etinyyliestradioli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ norgestimaatti / etinyyliestradioli	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Farmakokineettiset tehostajat		
ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa doraviriini 50 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 3,54 (3,04–4,11) C_{max} 1,31 (1,17–1,46) C_{24} 2,91 (2,33–3,62) (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kobisistaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet		
modafiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↓doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava yksi doraviriinitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet		
midatsolaami (2 mg kerta-annoksena, doraviriini 120 mg kerran vuorokaudessa)	↓ midatsolaami AUC 0,82 (0,70–0,97) C_{max} 1,02 (0,81–1,28)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Statiinit		
atorvastatiini (20 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ atorvastatiini AUC 0,98 (0,90–1,06) C_{max} 0,67 (0,52–0,85)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeaineiden pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhteeseen (90 % CI)*	Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriinin kanssa
rosuvastatiini simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotetut: ↔ rosuvastatiini ↔ simvastatiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
↑ = suurenee, ↓ = pienenee, ↔ = ei muutosta CI = luottamusväli *$AUC_{0-\infty}$ kerta-annoksena annettaessa, AUC_{0-24} kerran vuorokaudessa annettaessa. † Yhteisvaikutusta arvioitiin vain ritonaviirin osalta.		

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja doraviriinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri
Raskauden aikana antiretroviruslääkkeille altistuneiden äitien ja lasten voinnin seuraamista varten on perustettu antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Lääkäreitä kehotetaan ilmoittamaan potilaat tähän rekisteriin.

Doraviriinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi doraviriinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö doraviriini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet doraviriinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja doraviriinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Doraviriinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen eläinkokeissa, joissa doraviriinialtistus oli suurempi kuin suositellun kliinisen annoksen aikaansaama altistus ihmisillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pifeltro-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että doraviriinihoidon aikana on esiintynyt väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin doraviriinilla ja kahdella nukleosidirakenteisella käänteiskopioijaentsyymin estäjällä (NRTI-valmisteella), yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (4 %) ja päänsärky (3 %).

Haittavaikutustaulukko

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ja DRIVE AHEAD) ja markkinoilletulon jälkeen doraviriinilla ja kahdella NRTI-valmisteella havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Tiivistelmä yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa käytettyyn doraviriiniin liitetyistä haittavaikutuksista

Yleisyys	**Haittavaikutukset**
Infektiot	
Harvinainen	märkärakkulainen ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	hypofosfatemia
Harvinainen	hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	poikkeavat unet, unettomuus[1]
Melko harvinainen	painajaisuni, masennus[2], ahdistuneisuus[3], ärtyisyys, sekavuustila, itsemurha-ajatukset
Harvinainen	aggressiivisuus, aistiharha, sopeutumishäiriö, mielialan muutos, unissakävely
Hermosto	
Yleinen	päänsärky, huimaus, uneliaisuus
Melko harvinainen	tarkkaavaisuuden häiriö, muistin heikkeneminen, parestesiat, hypertonia, huono unen laatu
Verisuonisto	
Melko harvinainen	hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen	hengenahdistus, nielurisojen liikakasvu
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, ilmavaivat, vatsakipu[4], oksentelu
Melko harvinainen	ummetus, vatsavaivat[5], vatsan pingotus, ruoansulatushäiriöt, pehmeät ulosteet[6], ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö[7]
Harvinainen	ulostamispakko
Maksa ja sappi	
Tuntematon	maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	ihottuma[8]
Melko harvinainen	kutina
Harvinainen	allerginen ihottuma, ruusufinni
Tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	lihassärky, nivelsärky
Harvinainen	lihas- ja luustokipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen	akuutti munuaisvaurio, munuaisten toimintahäiriö, virtsakivi, munuaiskivitauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsymys
Melko harvinainen	voimattomuus, yleinen huonovointisuus

Yleisyys	Haittavaikutukset
Harvinainen	rintakipu, vilunväristykset, kipu, jano
Tutkimukset	
Yleinen	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo[9]
Melko harvinainen	kohonnut lipaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut amylaasiarvo, alentunut hemoglobiiniarvo
Harvinainen	kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo

[1]unettomuus kattaa seuraavat tilat: unettomuus, nukahtamisvaikeus ja unihäiriö
[2]masennus kattaa seuraavat tilat: masennus, masentunut mieliala, vaikea-asteinen masennus ja pitkäaikainen masennushäiriö
[3]ahdistuneisuus kattaa seuraavat tilat: ahdistuneisuus ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
[4]vatsakipu kattaa seuraavat tilat: vatsakipu ja ylävatsakipu
[5]vatsavaivat kattaa seuraavat tilat: vatsavaivat ja ylävatsavaivat
[6]pehmeät ulosteet kattaa seuraavat tilat: pehmeät ulosteet ja poikkeavat ulosteet
[7]ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö kattaa seuraavat tilat: ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö ja tiheä ulostaminen
[8]ihottuma kattaa seuraavat tilat: ihottuma, makulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma ja nokkosihottuma
[9]kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo kattaa seuraavat tilat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ja maksasoluvaurio

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektioita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Doraviriinia sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4). Lisäksi doraviriinia sisältävää kahden lääkkeen yhdistelmähoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Doraviriinin turvallisuutta osana doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää arvioitiin avoimessa tutkimuksessa (IMPAACT 2014 [tutkimussuunnitelma 027]) viikkoon 48 mennessä 45:llä iältään 12 – alle 18-vuotiaalla HIV-1-infektoituneella pediatrisella potilaalla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio tai jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Pediatrisilla tutkittavilla havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisillakin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mahdollisista doraviriinin yliannostukseen liittyvistä akuuteista oireista ja löydöksistä ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AG06

Vaikutusmekanismi

Doraviriini on pyridonirakenteinen ei-nukleosidinen HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin estäjä. Se estää ei-kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin (RT) toimintaa ja estää näin HIV-1:n replikaation. Doraviriini ei estä ihmisen solujen DNA-polymeraaseja α, ß, eikä mitokondrioiden DNA-polymeraasia γ.

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Doraviriinin EC_{50}-arvo oli 12,0±4,4 nM HIV-1:n villin tyypin laboratoriokantoja vastaan, kun sitä testattiin sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa MT4-GFP-reportterisoluja käyttäen. Doraviriini tehosi laajaan valikoimaan primaarisia HIV-1-isolaatteja (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), ja EC_{50}-arvot sijoittuivat välille 1,2–10,0 nM.

Antiviraalinen teho muihin HIV-lääkkeisiin yhdistettynä

Doraviriinilla ei ollut antagonistista antiviraalista vaikutusta, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI-lääkkeiden delavirdiinin, efavirentsin, etraviriinin, nevirapiinin tai rilpiviriinin, NRTI-lääkkeiden abakaviirin, didanosiinin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviiridisoproksiilin tai tsidovudiinin, proteaasinestäjien darunaviirin tai indinaviirin, fuusionestäjän enfuvirtidin, kemokiinireseptorin salpaajan maravirokin tai integraasinestäjän raltegraviirin kanssa.

Resistenssi

Soluviljelmässä
Soluviljelmässä, joka aloitettiin eri lähteistä peräisin olevilla ja eri alatyyppeihin kuuluvilla villin tyypin HIV-1-kannoilla, valikoitui doraviriinille resistenttejä kantoja ja myös NNRTI-lääkkeille resistenttejä HIV-1-kantoja. Havaittuja ilmaantuneita aminohapposubstituutioita käänteiskopioijaentsyymissä olivat: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ja Y318F. V106A-, V106M-, V108I-, H221Y-, F227C-, M230I-, P236L- ja Y318F-substituutiot heikensivät herkkyyttä doraviriinille 3,4–70-kertaisesti. Y318F-substituutio yhdessä V106A-, V106M-, V108I- tai F227C-substituution kanssa heikensi herkkyyttä doraviriinille enemmän kuin pelkkä Y318F, joka heikensi herkkyyttä doraviriinille 10-kertaisesti. Yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (K103N, Y181C) ei valikoitunut *in vitro* -tutkimuksessa. V106A (kerrannaismuutos noin 19) oli ensimmäinen ilmaantunut substituutio alatyypin B viruksessa ja V106A tai M alatyyppien A ja C viruksissa. Myöhemmin V106-substituutioiden lisäksi ilmaantui F227(L/C/V) tai L234I (kaksoismutantteja, joihin liittynyt kerrannaismuutos oli > 100).

Kliinisissä tutkimuksissa
Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat
Vaiheen 3 tutkimuksissa, DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD, joihin osallistui aiemmin hoitamattomia potilaita (n = 747), poissulkukriteereihin kuuluivat seuraavat NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot: 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.

Seuraava *de novo* -resistenssi todettiin resistenssianalyysin alaryhmässä (potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä oli yli 400 kopiota/ml, kun hoito todettiin virologisesti tehottomaksi tai kun potilaat keskeyttivät hoidon ennenaikaisesti, ja joiden resistenssitiedot olivat käytettävissä).

Taulukko 3. Resistenssin kehittyminen viikkoon 96 asti potilailla, joilla hoito oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi, ja hoidon varhaisessa vaiheessa keskeyttäneillä potilailla

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-lääkkeet* (383)	DRV + r + NRTI-lääkkeet* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Suotuisa genotyyppi, n	15	18	32	33
Genotyyppinen resistenssi:				
Doraviriinille (DOR) tai vertailuryhmän valmisteelle (DRV tai EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-pohjaiselle lääkitykselle	2†	0	6	5
vain M184I/V	2	0	4	4
vain K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*Doraviriinihoitohaarassa (DOR) käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (333) tai ABC/3TC (50); DRV+r-hoitohaarassa käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (335) tai ABC/3TC (48)
†Potilaat saivat FTC/TDF-yhdistelmää
ABC = abakaviiri, FTC = emtrisitabiini, DRV = darunaviiri, r = ritonaviiri

Ilmaantuneisiin doraviriiniresistenssiin liittyneisiin substituutioihin RT-entsyymissä kuului yksi tai useampia seuraavista: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ja Y318Y/F.

Aikuiset tutkittavat, joilla oli saavutettu virologinen suppressio
DRIVE-SHIFT-tutkimukseen osallistuneilla potilailla (N = 670) oli saavutettu virologinen suppressio eivätkä he olleet aiemmin saaneet hoitoja, jotka olivat epäonnistuneet (ks. kohta Kliiniset kokemukset). Dokumentoitu puuttuva genotyyppinen resistenssi (ennen ensimmäisen hoidon aloittamista) doraviriinille, lamuvidiinille ja tenofoviirille oli eräs sisäänottokriteeri potilailla, jotka vaihtoivat hoitoa proteaasin tai integraasin estäjään pohjautuvasta hoito-ohjelmasta. Poissulkevat NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot on lueteltu edellä (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) lukuun ottamatta käänteiskopioijaentsyymin substituutioita K103N, G190A ja Y181C (hyväksyttiin DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa). Ennen hoitoa tehtyä dokumentoitua resistenssin genotyypitystä ei edellytetty potilailta, jotka vaihtoivat hoitoa NNRTI-pohjaisesta hoito-ohjelmasta.

Kliinisessä DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa yhdellekään tutkittavalle ei kehittynyt genotyyppistä tai fenotyyppistä resistenssiä doraviriinia, lamivudiinia tai tenofoviiridisoproksiilia (DOR, 3TC tai TDF) vastaan DOR/3TC/TDF-yhdistelmähoidon ensimmäisten 48 viikon aikana (välittömästi hoitoa vaihtaneet, N = 447) tai ensimmäisten 24 viikon aikana (viiveellä hoitoa vaihtaneet, N = 209). Yhdelle tutkittavalle kehittyi käänteiskopioijaentsyymin M184M/I-mutaatio ja fenotyyppinen resistenssi lamivudiinia ja emtrisitabiinia vastaan lähtötilanteen hoito-ohjelman aikana. Yhdelläkään 24 tutkittavasta (11 tutkittavaa välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä ja 13 tutkittavaa viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä), joilla oli lähtötilanteessa NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (käänteiskopioijaentsyymin mutaatioita K103N, G190A tai Y181C), hoitoa ei todettu virologisesti tehottomaksi viikkoon 48 mennessä tai hoidon keskeyttämisen ajankohtana.

Pediatriset tutkittavat
Kliinisessä IMPAACT 2014 -tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 027) yksikään tutkittava, jolla oli lähtötilanteessa saavutettu virologinen suppressio, ei täyttänyt resistenssianalyysin kriteereitä. Yksi aiemmin hoitamaton tutkittava, jonka kohdalla tutkimussuunnitelmassa mainitut virologisen tehottomuuden kriteerit (määritelmänä plasmasta tehdyn HIV-1-RNA-testin tulos 2 peräkkäisellä kerralla ≥ 200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen) täyttyivät, arvioitiin resistenssin kehittymisen suhteen; tutkittavalla ei todettu ilmenneen genotyyppistä eikä fenotyyppistä resistenssiä doraviriinia vastaan.

Ristiresistenssi

Doraviriinia on tutkittu pienessä NNRTI-resistenttien potilaiden ryhmässä (K103N n=7, G190A n=1). Kaikkien potilaiden virusmäärä laski tasolle < 40 kopiota/ml viikkoon 48 mennessä. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääkeherkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa.

HIV-1:n laboratoriokannoissa, joissa on yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, K103N, Y181C, tai K103N/Y181C-substituutioita RT-entsyymissä, herkkyys doraviriinille on heikentynyt alle 3-kertaisesti villin tyypin virukseen verrattuna arvioituna sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa. *In vitro* -tutkimuksissa doraviriini kykeni estämään NNRTI-resistenssiin liittyviä substituutioita K103N, Y181C ja G190A kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Herkkyyttä doraviriinille arvioitiin 10-prosenttisessa naudan sikiön seerumissa (*foetal bovine serum*, FBS) 96 erilaisen kliinisen isolaatin kokoelmassa, jossa oli NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. Kliinisissä isolaateissa, joissa oli Y188L-substituutio tai V106-substituutioita yhdistyneenä A98G-, H221Y-, P225H-, F227C- tai Y318F-substituutioon, herkkyys doraviriinille oli heikentynyt yli satakertaisesti. Muiden varmistettujen NNRTI-resistenssiin liittyvien substituutioiden aikaansaama kerrannaismuutos oli 5–10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Ei tiedetä, onko herkkyyden 5–10-kertaisella heikkenemisellä kliinistä merkitystä.

Hoidon aikana ilmaantuneet doraviriiniresistenssiin liittyvät substituutiot saattavat aiheuttaa ristiresistenssiä efavirentsiä, rilpiviriiniä, nevirapiinia ja etraviriinia vastaan. Keskeisissä tutkimuksissa yhteensä kahdeksalle potilaalle kehittyi voimakas doraviriiniresistenssi, ja heistä kuudella oli fenotyyppinen resistenssi efavirentsiä ja nevirapiinia ja kolmella rilpiviriiniä vastaan ja kolmella osittainen resistenssi etraviriiniä vastaan Monogram Phenosense -analyysin perusteella.

Kliiniset kokemukset

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat
Doraviriinin teho perustuu kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, vaikuttavalla vertailuaineella tehdyn kolmannen vaiheen monikeskustutkimuksen (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) 96 viikon tulosten analyyseihin HIV-1-infektioituneista potilaista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkkeitä (n = 1 494). NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot (ks. kohta Resistenssi) kuuluivat tutkimusten poissulkukriteereihin.

DRIVE-FORWARD-tutkimuksessa satunnaistettiin 766 tutkittavaa, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriinia 100 mg tai darunaviiria + ritonaviiria 800 + 100 mg kerran vuorokaudessa, ja näitä kumpaakin annettiin yhdessä emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän (FTC/TDF) tai abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmän (ABC/3TC) kanssa tutkijan valinnan mukaan. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta), 86 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli yli 200 solua/mm^3, 84 % oli miehiä, 27 % oli muita kuin valkoihoisia, 4 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B ja/tai hepatiitti C -infektio, 10 %:lla oli todettu AIDS, 20 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli yli 100 000 kopiota/ml, 13 % sai ABC/3TC-hoitoa ja 87 % sai FTC/TDF-hoitoa. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

DRIVE-AHEAD-tutkimuksessa satunnaistettiin 728 potilasta, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) -yhdistelmää

tai efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (EFV/FTC/TDF) -yhdistelmää kerran vuorokaudessa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli 18–70 vuotta), 85 % oli miehiä, 52 % oli muita kuin valkoihoisia, 3 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B tai hepatiitti C -infektio, 14 %:lla oli todettu AIDS, 21 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli > 100 000 kopiota/ml ja 12 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli < 200 solua/mm^3. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

Taulukossa 4 ovat viikon 48 ja viikon 96 tulokset DRIVE-FORWARD- ja DRIVE-AHEAD-tutkimuksista. Doraviriinipohjaisten hoito-ohjelmien teho oli yhdenmukainen kaikissa demografisissa ja lähtötilanteen ennustetekijöiden mukaisissa ryhmissä.

Taulukko 4: Tehoa osoittava vaste (< 40 kopiota/ml, Snapshot-menettely) keskeisissä tutkimuksissa

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTI-lääkettä (383)	**DRV + r + 2 NRTI-lääkettä (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Viikko 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Ero (95 % CI)	4,2 % (−1,4%, 9,7 %)		4,1 % (−1,5 %, 9,7 %)	
Viikko 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Ero (95 % CI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (−3,1 %, 9,6 %)	
Viikon 48 tulos (< 40 kopiota/ml) lähtötilanteen tekijöiden mukaan				
HIV-1-RNA-määrä, kopiota/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4-solujen määrä, solua/µl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-peruslääkehoito				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viruksen alatyyppi				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
muu kuin B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
CD4-solumäärän muutos lähtötasosta, keskiarvo				
Viikko 48	193	186	198	188
Viikko 96	224	207	238	223

*Viikon 96 analyysistä suljettiin pois tietyt potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä puuttui.

P007 oli vaiheen 2b tutkimus, jossa oli mukana aikuisia HIV-1-infektoituneita potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkkeitä (n = 340).
Osassa I potilaat satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat yhtä neljästä doraviriiniannoksesta tai efavirentsiä, kumpaakin yhdessä FTC/TDF-yhdistelmän kanssa. Viikon 24 jälkeen kaikki doraviriiniryhmään satunnaistetut potilaat siirtyivät (tai jäivät) ryhmään, joka sai doraviriinia 100 mg.

Osassa II lisää potilaita satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat joko doraviriinia 100 mg tai efavirentsiä, kumpaakin yhdessä FTC/TDF-yhdistelmän kanssa. Tutkimuksen molemmissa osissa doraviriinia ja efavirentsiä annettiin sokkoutettuna ja FTC/TDF-yhdistelmää avoimena hoitona.

Taulukko 5: Tehoa osoittava vaste viikolla 24 (Snapshot-menettely)

	Doraviriini 25 mg (N=40) n (%)	Doraviriini 50 mg (N=43) n (%)	Doraviriini 100 mg (N=42) n (%)	Doraviriini 200 mg (N=41) n (%)	Efavirentsi 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Hoitojen välinen ero* (95 % CI)†	16 (−4, 34)	10 (−10, 29)	6,6 (−13, 26)	16 (−3, 34)	
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötasosta (solua/mm^3)‡	154	113	134	141	121

*Positiivinen luku osoittaa doraviriinin paremmuuden efavirentsiin verrattuna.
†95 %:n luottamusvälit (CI) laskettiin Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, jossa paino on suhteessa kunkin ositteen kokoon (seulonnassa HBV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml tai ≤ 100 000 kopiota/ml)
‡Puuttuvien tietojen käsittely: Havaittu hoitotehon puuttuminen -menettely. Lähtötilanteen CD4-solumäärä siirrettiin eteenpäin niiden potilaiden osalta, jotka keskeyttivät tutkimushoidon hoitotehon puuttumisen vuoksi.
Huom: Sekä doraviriini että efavirentsi annettiin yhdessä emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin (FTC/TDF) kanssa.

Aikuiset tutkittavat, joilla oli saavutettu virologinen suppressio
Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (DRIVE-SHIFT) hoidon vaihtamisen tehoa arvioitiin aikuisilla HIV-1-potilailla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio. Lähtötilanteen hoito, jonka muodostivat kaksi nukleosidista käänteiskopioijaentsyymin estäjää yhdistelmänä ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostetun proteaasinestäjän tai kobisistaatilla tehostetun elvitegraviirin tai NNRTI-lääkkeen kanssa, vaihdettiin DOR/3TC/TDF-yhdistelmähoitoon. Edellytyksenä oli, että tutkittavilla oli saavutettu lähtötilanteen hoidolla virologinen suppressio (HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista eikä heillä ollut aiemmin ollut virologisesti tehottomiksi todettuja hoitoja eikä heillä dokumentoidusti ollut käänteiskopioijaentsyymin substituutioita, jotka aiheuttavat resistenssin doraviriinia, lamivudiinia ja tenofoviiria vastaan (ks. kohta Resistenssi). Tutkittavat satunnaistettiin joko vaihtamaan DOR/3TC/TDF-yhdistelmähoitoon lähtötilanteessa [N = 447, välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmä (ISG)] tai jatkamaan lähtötilanteen hoito-ohjelmaa viikkoon 24 asti, jolloin heidät vaihdettiin saamaan DOR/3TC/TDF-yhdistelmähoitoa [N = 223, viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmä (DSG)]. Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 43 vuotta, 16 % tutkittavista oli naisia ja 24 % oli muita kuin valkoihoisia.

DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa välittömästi DOR/3TC/TDF-yhdistelmähoitoon vaihtaminen osoittautui vertailukelpoiseksi viikolla 48 verrattuna lähtötilanteen hoidon jatkamiseen viikolla 24, mikä arvioitiin niiden tutkittavien osuutena, joilla HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml. Hoitotulokset on esitetty taulukossa 6. Tutkimusviikolla 24 vertailussa havaittiin yhdenmukaiset tulokset kussakin hoitoryhmässä.

Taulukko 6: Tehoa koskeva vaste (Snapshot-menettely) DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa

Tulos	DOR/3TC/TDF kerran vuorokaudessa ISG viikko 48 N = 447	Lähtötilanteen hoito DSG viikko 24 N = 223
HIV-1-RNAmäärä < 40 kopiota/ml	90 %	93 %
ISG-DSG-ero (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Niiden tutkittavien osuus (%), joiden HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml, lähtötilanteessa annetun hoidon mukaan		
Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu proteaasinestäjä	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Niiden tutkittavien osuus (%), joiden HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml, lähtötilanteen CD4-positiivisten T-solujen määrän mukaan (solua/mm^3)		
< 200 solua/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 solua/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1-RNA-määrä ≥ 40 kopiota/ml†	3 %	4 %
Ei virologisia tietoja aikaikkunassa	8 %	3 %
Hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi‡	3 %	0
Hoidon keskeyttäminen muista syistä§	4 %	3 %
Mukana tutkimuksessa, mutta puuttuvia tietoja aikaikkunassa	0	0

*Hoitojen välisen eron 95 %:n luottamusväli laskettiin käyttämällä ositteen suhteen korjattua Mantel-Haenszel-menetelmää.

†Sisältää tutkittavat, jotka keskeyttivät tutkimushoidon tai tutkimukseen osallistumisen ennen viikkoa 48 välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä (ISG) tai ennen viikkoa 24 viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä (DSG) tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, sekä tutkittavat, joiden HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 40 kopiota/ml viikon 48 aikaikkunassa välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä ja viikon 24 aikaikkunassa viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä.

‡Sisältää tutkittavat, jotka keskeyttivät hoidon haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi, jos keskeyttäminen johti siihen, että määrätyn aikaikkunan ajalta ei ollut saatavilla hoitoa koskevia virologisia tietoja.

§Muita syitä ovat: katoaminen seurannasta, tutkimushoidon noudattamatta jättäminen, lääkärin päätös, tutkimussuunnitelmasta poikkeaminen tai suostumuksen peruuttaminen.

Lähtötilanteen hoito = ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu proteaasinestäjä (erityisesti atatsanaviiri, darunaviiri tai lopinaviiri) tai kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri tai NNRTI (erityisesti efavirentsi, nevirapiini tai rilpiviriini), jotka kaikki annettiin kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Haittavaikutuksista johtunut hoidon keskeyttäminen

Yhdistetty analyysi aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtyjen kahden tutkimuksen (P007 ja DRIVE-AHEAD) tuloksista osoittaa, että viikkoon 48 mennessä haittavaikutusten vuoksi hoidon

keskeyttäneiden potilaiden osuus oli pienempi yhdistetyissä doraviriinia (100 mg) saaneissa ryhmissä (2,8 %) kuin yhdistetyssä efavirentsiryhmässä (6,1 %) (hoitojen välinen ero −3,4 %, p-arvo 0,012).

Pediatriset potilaat

Doraviriinin tehoa arvioitiin yhdistelmänä lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa (DOR/3TC/TDF) avoimessa, yksiryhmäisessä tutkimuksessa 12 – alle 18-vuotiailla HIV-1-infektoituneilla pediatrisilla potilailla (IMPAACT 2014 [tutkimussuunnitelma 027]).

Tutkittavien mediaani-ikä oli lähtötilanteessa 15 vuotta (vaihteluväli 12–17 v), 58 % oli tyttöjä, 78 % oli aasialaisia ja 22 % oli mustaihoisia, ja CD4-positiivisten T-solujen määrän mediaani oli 713 solua/mm^3 (vaihteluväli 84–1 397). Tutkittavista, joilla oli saavutettu virologinen suppressio, suppressio säilyi DOR/3TC/TDF-hoitoon siirtymisen jälkeen viikon 24 kohdalla 95 %:lla (41/43) (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) ja viikon 48 kohdalla 93 %:lla (40/43) (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset doraviriinin käytöstä ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV-1:n) aiheuttaman infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Doraviriinin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja HIV-1-potilailla. Doraviriinin farmakokinetiikka on HIV-1-potilailla samanlainen kuin terveillä tutkittavilla. Vakaa tila saavutettiin yleensä päivään 2 mennessä, kun valmiste annettiin kerran vuorokaudessa, ja AUC_{0-24}-, C_{max}- ja C_{24}-arvojen kumuloitumissuhteet sijoittuivat välille 1,2–1,4. Alla ovat doraviriinin vakaan tilan aikaiset farmakokineettiset arvot populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun doraviriinia annetaan HIV-1-potilaille 100 mg kerran vuorokaudessa.

Parametri GM (% CV)	AUC_{0-24} µg•h/ml	C_{max} µg/ml	C_{24} µg/ml
Doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: geometrinen keskiarvo, % CV: Geometrinen variaatiokerroin			

Suun kautta annettaessa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluttua annoksesta. Doraviriinin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 64 % 100 mg:n tabletin jälkeen.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun annoksen imeytymiseen

Kun terveille tutkittaville annettiin yksi doraviriinitabletti runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, doraviriinin AUC-arvo suureni 16 % ja C_{24}-arvo 36 %, mutta C_{max}-arvo ei muuttunut merkittävästi.

Jakautuminen

Laskimoon annetun mikroannoksen perusteella doraviriinin jakautumistilavuus on 60,5 litraa. Doraviriini sitoutuu plasman proteiineihin noin 76-prosenttisesti.

Biotransformaatio

In vitro -tietojen perusteella doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Doraviriinin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 15 tuntia. Doraviriini eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin katalysoiman oksidatiivisen metabolian välityksellä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen sappeen saattaa edistää doraviriinin eliminoitumista, mutta tätä eliminoitumistietä ei pidetä merkittävänä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen virtsaan on vähäistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Doraviriinin erittyminen munuaisten kautta on vähäistä. Kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, doraviriinialtistus oli kerta-annoksen jälkeen vajaatoimintaa sairastaneilla 31 % suurempi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi tutkittavista, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) oli 17−317 ml/min, osoitti, ettei munuaisten toiminnalla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta doraviriinin farmakokinetiikkaan. Lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden eikä dialyysipotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Doraviriini metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Doraviriinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (luokiteltu Child-Pugh-luokkaan B pääasiassa kohonneiden enkefalopatia- ja askiites-pisteiden vuoksi), verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Keskimääräinen altistus doraviriinille 54 pediatrisella potilaalla (ikä 12 v – alle 18 v, paino vähintään 35 kg), jotka saivat doraviriinia tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa IMPAACT 2014 -tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 027), oli samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saivat doraviriinia tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa (taulukko 7).

Taulukko 7: Doraviriinin vakaan tilan farmakokinetiikka doraviriinin tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän annon jälkeen HIV-infektoituneilla pediatrisilla potilailla, ikä 12 v – alle 18 v ja paino vähintään 35 kg

Parametri*	**Doraviriini†**
$AUC_{0–24}$ (µg•h/ml)	16,4 (24)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)

*Esitetty geometrisena keskiarvona (%CV: geometrinen variaatiokerroin)
†Populaatiofarmakokineettinen analyysi (n = 54)
Lyhenteet: AUC = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C_{max} = maksimipitoisuus; C_{24} = pitoisuus 24 tunnin kohdalla

Iäkkäät

Vaikka 65 vuotta täyttäneitä tutkittavia on ollut vain rajallinen määrä (n = 36), doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja alle

65-vuotiaiden tutkittavien välillä vaiheen 1 tutkimuksessa eikä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Sukupuoli

Doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

Etninen tausta

Doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä etniseen taustaan liittyviä eroja terveistä tutkittavista ja HIV-1-infektoituneista potilaista tehdyn doraviriinin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Suun kautta annetusta doraviriinista on tehty lisääntymistutkimuksia rotilla ja kaniineilla altistustasolla, joka oli noin 9-kertainen (rotilla) tai 8-kertainen (kaniineilla) verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositeltua annostusta käytettäessä. Näissä tutkimuksissa ei havaittu alkion- tai sikiönkehitykseen (rotilla ja kaniineilla) eikä pre-/postnataaliseen kehitykseen (rotilla) kohdistuvia vaikutuksia. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että doraviriini läpäisee istukan, ja tiineyden 20. päivänä sikiön plasman lääkeainepitoisuus oli suurimmillaan 40 % (kaniinit) tai 52 % (rotat) emon plasman lääkeainepitoisuudesta.

Suun kautta annettu doraviriini erittyi imettävien rottien maitoon, ja pitoisuus maidossa oli noin 1,5-kertainen verrattuna emon plasman lääkeainepitoisuuteen.

Karsinogeneesi

Suun kautta annetulla doraviriinilla tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla eivät viitanneet karsinogeeniseen vaikutukseen arvioiduilla altistustasoilla, jotka olivat enintään 6-kertaisia (hiirillä) tai 7-kertaisia (rotilla) verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

Mutageneesi

Doraviriini ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -testisarjoissa.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Doraviriini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen, paritteluun eikä varhaiseen alkionkehitykseen annoksina, joiden aikaansaama altistus oli enintään 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Kalvopäällyste

Karnaubavaha (E903)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta
Avatun purkin sisältö on käytettävä 35 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivatusainetta purkista. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Avatun purkin säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokaisessa pahvikotelossa on polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki ja silikageeliä kuivatusaineena.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot:
- 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia
- 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.