

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.02.2023 № 389
Ресстраційне посвідчення
№ UA/19910/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПІФЕЛТРО

Склад:

діюча речовина: doravirine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг доравірину;

допоміжні речовини:

ядро таблетки: гіпромелози ацетат сукцинат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (E460); натрію кроскармелоза (E468); кремнію діоксид колоїдний безводний (E551); магнію стеарат (E470b);

оболонка таблетки: гіпромелоза (E464); титану діоксид (E171); лактоза, моногідрат; триацетин (E1518); віск карнаубський (E903).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні таблетки білого кольору, розміром 19,00 мм x 9,50 мм, з тисненням корпоративного логотипу та «700» на одному боці та гладкі – на іншому.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Код АТХ J05AG06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Доравірин є піридиновим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1 і пригнічує реплікацію ВІЛ-1 шляхом неконкурентного інгібування зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1. Доравірин не пригнічує клітинні ДНК-полімерази людини α , β і мітохондріальну ДНК-полімеразу γ .

Фармакокінетика.

Порушення функції нирок

Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності або у пацієнтів, які перебувають на діалізі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. Доравірин не досліджували у пацієнтів із печінковою недостатністю важкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).



Діти

Середня експозиція доравірину була подібною у дітей віком від 12 до < 18 років і масою тіла не менше 35 кг порівняно з дорослими після застосування доравірину або доравірину/ламівудину /тенофовіру дизопроксилу.

Пацієнти літнього віку

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у пацієнтів віком не менше 65 років порівняно з суб'єктами віком до 65 років. Корекція дози не потрібна.

Стать

Не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у чоловіків та жінок.

Раса

Не виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину залежно від расової приналежності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Піфелтро у комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами показаний для лікування дорослих та підлітків віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг, інфікованих ВІЛ-1, без доказів резистентності до класу ННІЗТ на момент призначення або в анамнезі (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка*»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «*Склад*».

Однчасне застосування з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту цитохрому Р450 СУР3А, протипоказане, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність препарату Піфелтро (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»). Ці лікарські засоби включають, але не обмежуються, наступними:

- карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн;
- рифампіцин, рифапентин;
- звіробій (*Hypericum perforatum*);
- мітотан;
- ензалутамід;
- лумакафтор.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на доравірин

Доравірин переважно метаболізується СУР3А, і очікується, що лікарські засоби, які індукують або пригнічують СУР3А, впливатимуть на кліренс доравірину (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»). Доравірин не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту СУР3А, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність доравірину (див. розділи «*Протипоказання*» і «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»).

Однчасне застосування з помірним індуктором СУР3А рифабутином знижувало концентрацію доравірину (див. таблицю 1). При одночасному застосуванні доравірину з рифабутином дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу (дози слід приймати з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «*Спосіб застосування та дози*»).

Однчасне застосування доравірину з іншими помірними індукторами СУР3А не оцінювали, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СУР3А (наприклад, дабрафенібом, десинуралом,



бозентаном, тіоридазиним, нафциліном, модафінілом, телотристатом етилом), дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу (دوزи слід приймати з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування доравірину та лікарських засобів, які є інгібіторами СYP3A, може призвести до підвищення концентрації доравірину в плазмі крові. Однак, корекція дози не потрібна при одночасному застосуванні доравірину з інгібіторами СYP3A.

Вплив доравірину на інші лікарські засоби

Малоймовірно, що доравірин у дозі 100 мг один раз на добу матиме клінічно значущий вплив на концентрації лікарських засобів у плазмі крові, абсорбція та/або елімінація яких залежить від транспортних білків або які метаболізуються ферментами СYP.

Однак, одночасне застосування доравірину та чутливого субстрату СYP3A мідазоламу призводило до зниження експозиції мідазоламу на 18 %, що свідчить про те, що доравірин може бути слабким індуктором СYP3A. Тому слід з обережністю застосовувати доравірин з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами СYP3A та які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад, такролімус і сиролімус).

Таблиця взаємодій

У таблиці 1 наведені встановлені та інші потенційні взаємодії лікарських засобів із доравірином, але вони не є вичерпними (збільшення позначено як ↑, зниження позначено як ↓, а відсутність змін позначено як ↔).

Таблиця 1

Взаємодії доравірину з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 %, ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
Засоби, які знижують кислотність		
антацид (пероральна суспензія гідроксиду алюмінію та магнію) (20 мл ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
пантопрозол (40 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Корекція дози не потрібна.
омепразол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту		
лізиноприл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ лізиноприл	Корекція дози не потрібна.
Антиандрогени		
ензалутамід	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.



Антибіотики		
нафцилін	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протисудомні засоби		
карбамазепін окскарбазепін фенобарбітал фенітоїн	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Протидіабетичні засоби		
метформін (1000 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ метформін AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Корекція дози не потрібна.
канагліфлозин ліраглутид ситагліптин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ канагліфлозин ↔ ліраглутид ↔ ситагліптин	Корекція дози не потрібна.
Протидіарейні засоби		
телотристан етил	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протиподагричні та урикозуричні засоби		
лесинурад	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Антимікобактеріальні засоби		
Одноразова доза рифампіцину (600 мг ОД, доравірин 100 мг ОД) Багаторазова доза рифампіцину (600 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C _{max} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01) ↓ доравірин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C _{max} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
рифапентин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.



рифабутин (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C _{max} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Індукція СYP3A)	Якщо доравірин застосовується одночасно з рифабутином, дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протипухлинні засоби		
мітоган	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антипсихотичні засоби		
тіоридазин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Азольні протигрибкові засоби		
кетоконазол (400 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↑ доравірин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C _{max} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Інгібування СYP3A)	Корекція дози не потрібна.
флуконазол ітраконазол посаконазол вориконазол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A4)	Корекція дози не потрібна.
Блокатори кальцієвих каналів		
дилгіазем верапаміл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A)	Корекція дози не потрібна.
Лікування муковісцидозу		
лумакафтор	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антагоністи рецепторів ендотеліну		
бозентан	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).



Противірусні засоби для лікування гепатиту С

елбасвір + grazoprevir (50 мг елбасвіру 1 р/д + 200 мг grazopreviru 1 р/д, доравірин 100 мг 1 р/д)	<p>↑ доравірин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C_{max} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Інгібування СУР3А) ↔ елбасвір AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C_{max} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)</p>	Корекція дози не потрібна.
ледіпасвір + софосбувір (90 мг ледіпасвіру ОД + 400 мг софосбувіру ОД, доравірин 100 мг ОД)	<p>↑ доравірин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13, 1,36) ↔ ледіпасвір AUC 0,92 (0,80, 1,06) C_{max} 0,91 (0,80, 1,02) ↔ софосбувір 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)</p>	Корекція дози не потрібна.
софосбувір/велпатасвір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
софосбувір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
даклатасвір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
омбітасвір/паритапревір/ ритонавір і дасабувір+/-ритонавір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А через ритонавір)	Корекція дози не потрібна.
дасабувір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
глекапревір, пібрентасвір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А)	Корекція дози не потрібна.
рибавірин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.



Трав'яні добавки		
звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції		
Інгібітори злиття та проникнення		
енфувіриді	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ енфувіриді	Корекція дози не потрібна.
маравірок	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ маравірок	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори протеази		
ІІ, посилені ритонавіром [†] (атазанавір, дарунавір, фосампренавір, індинавір, лопінавір, саквінавір, типранавір)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A) ↔ посилені ІІ	Корекція дози не потрібна.
ІІ, посилені кобіцистатом (дарунавір, атазанавір)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A) ↔ посилені ІІ	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори переносу ланцюга інтегрази		
долутегравір (50 мг 1 р/д, доравірин 200 мг 1 р/д)	↔ доравірин AUC 1,00 (0,89, 1,12) C _{max} 1,06 (0,88, 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↑ долутегравір AUC 1,36 (1,15, 1,62) C _{max} 1,43 (1,20, 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06, 1,53) (Інгібування BCRP)	Корекція дози не потрібна.
ралтегравір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ ралтегравір	Корекція дози не потрібна.
елвітегравір, посилений ритонавіром [†]	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A) ↔ елвітегравір	Корекція дози не потрібна.
елвітегравір, посилений кобіцистатом	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A) ↔ елвітегравір	Корекція дози не потрібна.



Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		
тенофовіру дизопроксил (245 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
ламівудин + тенофовіру дизопроксил (300 мг ламівудину ОД + 245 мг тенофовіру дизопроксилу ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламівудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовір AUC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Корекція дози не потрібна.
абакавір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ абакавір	Корекція дози не потрібна.
емтрицитабін	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ емтрицитабін	Корекція дози не потрібна.
тенофовіру алафенамід	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ тенофовіру алафенамід	Корекція дози не потрібна.
Імуносупресанти		
такролімус сиролімус	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↓ такролімус, сиролімус (Індукція СYP3A)	Слід контролювати концентрацію такролімусу та сиролімусу в крові, оскільки може бути необхідним коригування дози цих препаратів.
Інгібітори кінази		
дабрафеніб	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).



Опіюїдні анальгетики		
метадон 20-200 мг 1 р/д індивідуальна доза, доравірин 100 мг 1 р/д	↓ доравірин AUC 0,74 (0,61, 0,90) C _{max} 0,76 (0,63, 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90, 1,01) C _{max} 0,98 (0,93, 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S-метадон AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,97 (0,91, 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)	Корекція дози не потрібна.
бупренорфін налоксон	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ бупренорфін ↔ налоксон	Корекція дози не потрібна.
Оральні контрацептиви		
0,03 мг етинілестрадіолу/0,15 мг левоноргестрелу ОД, доравірин 100 мг 1 р/д	↔ етинілестрадіол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C _{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C _{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Корекція дози не потрібна.
норгестимат/етинілестрадіол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ норгестимат/етинілестрадіол	Корекція дози не потрібна.
Підсилювачі фармакокінетики		
ритонавір (100 мг 2 р/д, доравірин 50 мг ОД)	↑ доравірин AUC 3,54 (3,04, 4,11) C _{max} 1,31 (1,17, 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33, 3,62) (Інгібування СУРЗА)	Корекція дози не потрібна.
кобіцистат	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУРЗА)	Корекція дози не потрібна.
Психостимулятори		
модафініл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУРЗА)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Заспокійливі/снодійні		
мідазолам (2 мг ОД, доравірин 120 мг 1 р/д)	↓ мідазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Корекція дози не потрібна.



Статини		
аторвастатин (20 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Корекція дози не потрібна.
розувастатин симвастатин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Корекція дози не потрібна.
† = підвищення, ‡ = зниження, ↔ = без змін ДІ = довірчий інтервал; ОД = одноразова доза; 1 р/д = один раз на добу; 2 р/д = два рази на добу * AUC _{0-∞} для одноразової дози, AUC ₀₋₂₄ для прийому один раз на добу. † Оцінювали взаємодію лише з ритонавіром.		

Особливості застосування.

Заміщення ННІЗТ та застосування доравірину

Доравірин не оцінювали у пацієнтів з попередньою вірусологічною неефективністю до будь-якої іншої антиретровірусної терапії. Асоційовані з ННІЗТ мутації, виявлені під час скринінгу, були частиною критеріїв виключення у дослідженнях Фази 2b/3. Гранична точка зниження чутливості, викликаного різними заміщеннями ННІЗТ, яке асоціюється зі зниженням клінічної ефективності, не встановлена (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»). Немає достатніх клінічних доказів на підтримку застосування доравірину у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до класу ННІЗТ.

Застосування з індукторами СYP3A

Слід з обережністю призначати доравірин з лікарськими засобами, які можуть зменшувати експозицію доравірину (див. розділи «*Протипоказання*» і «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Синдром відновлення імунної відповіді

Повідомлялося про синдром відновлення імунної відповіді у пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію. Під час початкової фази комбінованої антиретровірусної терапії у пацієнтів, імунна система яких відповідає, може розвинутися запальна реакція на мляво перебігаючі або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* [PCP] або туберкульоз), що може вимагати подальшого обстеження і лікування.

Також повідомлялося про виникнення аутоімунних захворювань (таких як хвороба Грейвса, аутоімунний гепатит, поліміозит і синдром Гієна – Барре) на фоні відновлення імунної відповіді; однак час до появи симптомів більш варіабельний і може настати через багато місяців після початку лікування.

Лактоза

Таблетки містять лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування доравірину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності

Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності було створено для моніторингу наслідків для матері та плода у пацієток, які під час вагітності отримували антиретровірусні препарати.

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування доравірину під час вагітності.

Грудне вигодовування

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується не годувати грудьми, щоб запобігти передачі ВІЛ немовлятам.



Фертильність

Відсутні дані про вплив доравірину на фертильність людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Піфелтро може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів слід проінформувати про випадки втоми, запаморочення та сонливості під час лікування доравірином (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дози

Рекомендована доза становить одну таблетку 100 мг, перорально, один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Коригування дози

Якщо препарат Піфелтро застосовують одночасно з рифабутиним, одну таблетку 100 мг препарату Піфелтро слід приймати двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування доравірину з іншими помірними індукторами СYP3A не оцінювалося, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СYP3A (наприклад, дабрафенібом, лесинурадом, бозентаном, тіоридазином, нафциліном, модафінілом, телотристатом етилом), слід приймати одну таблетку 100 мг препарату Піфелтро двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).

Пропущена доза

Якщо пацієнт пропустив дозу препарату Піфелтро протягом 12 годин після часу звичайного прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше та продовжити нормальний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більш ніж на 12 годин, він не повинен приймати пропущену дозу, а замість цього прийняти наступну дозу в звичайний час. Пацієнт не повинен приймати 2 дози за один раз.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози доравірину не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок корекція дози доравірину не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності та у пацієнтів на діалізі (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки корекція дози доравірину не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю). Невідомо, чи збільшиться експозиція доравірину у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки. Тому рекомендується з обережністю призначати доравірин пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Препарат Піфелтро слід приймати перорально один раз на добу незалежно від прийому їжі та ковтати таблетку цілою (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.



Діти.

Безпека та ефективність препарату Піфелтро у дітей віком до 12 років або з масою тіла менше 35 кг не встановлені.

Передозування.

Відсутня інформація про можливі гострі симптоми та ознаки передозування доравірином.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося та які, ймовірно або можливо, пов'язані із застосуванням доравірину, були нудота (4 %) і головний біль (3 %).

Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) або рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням доравірину в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, у вигляді таблиці

Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Рідко	висип пустульозний
Розлади метаболізму і харчування	
Нечасто	гіпофосфатемія
Рідко	гіпомагніємія
Психічні розлади	
Часто	патологічні сновидіння, безсоння ¹
Нечасто	нічні кошмари, депресія ² , тривога ³ , дратівливість, сплутаність свідомості, суїцидальні думки
Рідко	агресія, галюцинації, розлад адаптації, зміни настрою, сомнамбулізм
Розлади з боку нервової системи	
Часто	головний біль, запаморочення, сонливість
Нечасто	порушення уваги, погіршення пам'яті, парестезії, гіпертонус, погана якість сну
Судинні розлади	
Нечасто	гіпертонія
Розлади з боку органів дихальної системи, грудної клітки та середостіння	
Рідко	задишка, гіпертрофія мигдалин
Порушення функції шлунково-кишкового тракту	
Часто	нудота, діарея, метеоризм, біль у животі ⁴ , блювання
Нечасто	запор, дискомфорт у животі ⁵ , здуття живота, диспепсія, м'який кал ⁶ , порушення моторики шлунково-кишкового тракту ⁷
Рідко	тенезми прямої кишки
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часто	висип ⁸
Нечасто	свербіж
Рідко	алергічний дерматит, розацеа



Частота	Побічні реакції
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Нечасто	міалгія, артралгія
Рідко	кістково-м'язовий біль
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Рідко	гостре ураження нирок, порушення функції нирок, уролітіаз, нефролітіаз
Загальні розлади та реакції у місці застосування	
Часто	втома
Нечасто	астенія, нездужання
Рідко	біль у грудях, озноб, біль, спрага
Лабораторні дослідження	
Часто	підвищення аланінамінотрансферази ⁹
Нечасто	підвищення ліпази, підвищення аспаратамінотрансферази, підвищення амілази, зниження гемоглобіну
Рідко	підвищення креатинфосфокінази крові
¹ безсоння включає: безсоння, початкове безсоння та розлади сну ² депресія включає: депресію, пригнічений настрій, глибoku депресію та стійкий депресивний розлад ³ тривога включає: тривогу та генералізований тривожний розлад ⁴ біль у животі включає: біль у животі та біль у верхній частині живота ⁵ дискомфорт у животі включає: абдомінальний дискомфорт та епігастральний дискомфорт ⁶ м'який кал включає: м'який кал і змінений стілець ⁷ розлад моторики шлунково-кишкового тракту включає: порушення моторики шлунково-кишкового тракту та часте випорожнення ⁸ висип включає: висип, макулярний висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулопапульозний висип, папульозний висип та кропив'янку ⁹ підвищення аланінамінотрансферази включає: підвищення аланінамінотрансферази та гепатоцелюлярне ураження	

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); однак зареєстрований час до їх появи є більш варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпеку доравірину як компонента комбінації доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил оцінювали у 45 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів із вірусологічною супресією або пацієнтів віком від 12 до < 18 років, які раніше не отримували лікування, у відкритому дослідженні протягом 48 тижнів (ІМРААСТ 2014 (Протокол 027)). Профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих.

Термін придатності.

30 місяців.

Після першого відкриття пляшки використати протягом 35 днів.



Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній пляшці. Пляшку зберігати щільно закритою для захисту від вологи. Не видаляти осушувач. Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Умови зберігання після першого відкриття пляшки див. у розділі «Термін придатності».

Несумісність.

Не застосовно.

Упаковка.

Кожна картонна коробка містить пляшку з поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) із поліпропіленовою кришкою із захистом від відкриття дітьми, із силікагелевим осушувачем. 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці. 1 пляшка в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди

Дата останнього перегляду.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

A handwritten signature in black ink is located in the bottom right corner of the page. To the right of the signature is a faint, circular stamp or seal, which is mostly illegible due to fading.

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Див. розділ «Побічні реакції» для отримання інформації щодо звітування про побічні реакції.

1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.

Піфелтро, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг.

2. Якісний і кількісний склад.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг доравіріну.

Допоміжні речовини з відомим ефектом:

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 222 мг лактози (у формі моногідрату).

Для отримання інформації щодо повного переліку допоміжних речовин див. розділ «Допоміжні речовини».

3. Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Овальні таблетки білого кольору, розміром 19,00 мм x 9,50 мм, з тисненням корпоративного логотипу та «700» на одному боці та гладкі – на іншому.

4. Клінічна інформація:

4.1. Терапевтичні показання.

Лікарський засіб Піфелтро у комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами показаний для лікування дорослих та підлітків віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг, інфікованих ВІЛ-1, без доказів резистентності до класу ННІЗТ на момент призначення або в анамнезі (див. розділи «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакодинамічні властивості»).

4.2. Дози та спосіб застосування.

Терапію повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дози

Рекомендована доза становить одну таблетку 100 мг, перорально, один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Коригування дози

Якщо препарат Піфелтро застосовують одночасно з рифабутином, одну таблетку 100 мг препарату Піфелтро слід приймати двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування доравіріну з іншими помірними індукторами CYP3A не оцінювалося, але очікується зниження концентрації доравіріну. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами CYP3A (наприклад, дабрафенібом, лесинуралом, бозентаном, тіоридазином, нафциліном, модафінілом, телотриетатом етилом), слід приймати одну таблетку 100 мг препарату Піфелтро двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).

Пропущена доза

Якщо пацієнт пропустив дозу препарату Піфелтро протягом 12 годин після часу звичайного прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше та продовжити нормальний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більш ніж на 12 годин, він не повинен приймати пропущену дозу, а замість цього прийняти наступну дозу в звичайний час. Пацієнт не повинен приймати 2 дози за один раз.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози доравіріну не потрібна (див. розділ «*Фармакокінетичні властивості*»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок корекція дози доравіріну не потрібна. Доравірін не досліджувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності та у пацієнтів на діалізі (див. розділ «*Фармакокінетичні властивості*»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки корекція дози доравіріну не потрібна. Доравірін не досліджувався у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю). Невідомо, чи збільшиться експозиція доравіріну у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки. Тому рекомендується з обережністю призначати доравірін пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «*Фармакокінетичні властивості*»).

Спосіб застосування

Препарат Піфелтро слід приймати перорально один раз на добу незалежно від прийому їжі та ковтати таблетку цілою (див. розділ «*Фармакокінетичні властивості*»).

4.3. Діти.

Безпека та ефективність препарату Піфелтро у дітей віком до 12 років або з масою тіла менше 35 кг не встановлені.

4.4. Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «*Допоміжні речовини*».

Однчасне застосування з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту цитохрому Р450 СYP3A, протипоказане, оскільки очікується значне зниження концентрації доравіріну в плазмі крові, що може знизити ефективність препарату Піфелтро (див. розділи «*Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні*» та «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»). Ці лікарські засоби включають, але не обмежуються, наступними:

- карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн;
- рифампіцин, рифапентин;
- звіробій (*Hypericum perforatum*);
- міготан;
- етзалутамід;
- лумакафтор.

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Заміщення ННЗТ та застосування доравіріну

Доравірін не оцінювали у пацієнтів з попередньою вірусологічною неефективністю до будь-якої іншої антиретровірусної терапії. Асоційовані з ННЗТ мутації, виявлені під час експресії, були частиною критеріїв виключення у дослідженнях Фази 2b/3. Гранічна точка зниження чутливості, викликаного різними заміщеннями ННЗТ, яке асоціюється зі зниженням клінічної ефективності, не встановлена (див. розділ «*Фармакодинамічні властивості*»). Немає достатніх клінічних доказів на підтримку застосування доравіріну у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до класу ННЗТ.

Застосування з індукторами СYP3A

Слід з обережністю призначати доравірін з лікарськими засобами, які можуть зменшувати експозицію доравіріну (див. розділи «*Протипоказання*» і «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Синдром відновлення імунної відповіді

Повідомлялося про синдром відновлення імунної відповіді у пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію. Під час початкової фази комбінованої антиретровірусної терапії у пацієнтів, імунна система яких відповідає, може розвинутися запальна реакція на мляво перебігаючі або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* [PCP] або туберкульоз), що може вимагати подальшого обстеження і лікування.

Також повідомлялося про виникнення аутоімунних захворювань (таких як хвороба Грейвса, аутоімунний гепатит, поліміозит і синдром Гієна – Барре) на фоні відновлення імунної відповіді; однак час до появи симптомів більш варіабельний і може настати через багато місяців після початку лікування.

Лактоза

Таблетки містять лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на доравірин

Доравірин переважно метаболізується СУРЗА, і очікується, що лікарські засоби, які індукують або пригнічують СУРЗА, впливатимуть на кліренс доравірину (див. розділ «*Фармакокінетичні властивості*»). Доравірин не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту СУРЗА, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність доравірину (див. розділи «*Противоказання*» і «*Фармакокінетичні властивості*»).

Одночасне застосування з помірним індуктором СУРЗА рифабутинном знижувало концентрацію доравірину (див. таблицю 1). При одночасному застосуванні доравірину з рифабутинном дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу (دوزи слід приймати з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «*Дози та спосіб застосування*»).

Одночасне застосування доравірину з іншими помірними індукторами СУРЗА не оцінювали, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СУРЗА (наприклад, дабрафенібом, лесиннурадом, бозеитаном, тіоридазинном, нафциліном, модафінілом, телотриєтатом етилом), дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу (دوزи слід приймати з інтервалом приблизно 12 годин) (див. розділ «*Дози та спосіб застосування*»).

Одночасне застосування доравірину та лікарських засобів, які є інгібіторами СУРЗА, може призвести до підвищення концентрації доравірину в плазмі крові. Однак, корекція дози не потрібна при одночасному застосуванні доравірину з інгібіторами СУРЗА.

Вплив доравірину на інші лікарські засоби

Малоймовірно, що доравірин у дозі 100 мг один раз на добу матиме клінічно значущий вплив на концентрації лікарських засобів у плазмі крові, абсорбція та/або елімінація яких залежить від транспортних білків або які метаболізуються ферментами СУР.

Однак, одночасне застосування доравірину та чутливого субстрату СУРЗА мідазоламу призводить до зниження експозиції мідазоламу на 18 %, що свідчить про те, що доравірин може бути слабким індуктором СУРЗА. Тому слід з обережністю застосовувати доравірин з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами СУРЗА та які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад, такролімус і сиролімус).



Таблиця взаємодій

У таблиці 1 наведені встановлені та інші потенційні взаємодії лікарських засобів із доравірином, але вони не є вичерпними (збільшення позначено як ↑, зниження позначено як ↓, а відсутність змін позначено як ↔).

Таблиця 1

Взаємодії доравірину з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
Засоби, які знижують кислотність		
антацид (пероральна суспензія гідроксиду алюмінію та магнію) (20 мл ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
пантопразол (40 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Корекція дози не потрібна.
омепразол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту		
лізиноприл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ лізиноприл	Корекція дози не потрібна.
Антиандрогени		
ензалутамід	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антибіотики		
нафцилін	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протисудомні засоби		
карбамазепін окскарбазепін фенобарбітал фенітоїн	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Протидіабетичні засоби		

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
метформін (1000 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ метформін AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Корекція дози не потрібна.
канагліфлозин ліраглутид ситагліптин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ канагліфлозин ↔ ліраглутид ↔ ситагліптин	Корекція дози не потрібна.
Протидіарейні засоби		
телотристат етил	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протиподагричні та урикозуричні засоби		
лесніурад	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Антимікобактеріальні засоби		
Одноразова доза рифампіцину (600 мг ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C _{max} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01)	Одночасне застосування протипоказано.
Багаторазова доза рифампіцину (600 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C _{max} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Індукція CYP3A)	
рифапентин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
рифабутин (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C _{max} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Індукція CYP3A)	Якщо доравірин застосовується одночасно з рифабутином, дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Протипухлинні засоби		
мітотан	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антипсихотичні засоби		
тіорідазин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Азольні протигрибкові засоби		
кетоконазол (400 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↑ доравірин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C _{max} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Інгібування CYP3A)	Корекція дози не потрібна.
флуконазол ітраконазол посаконазол вориконазол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A4)	Корекція дози не потрібна.
Блокатори кальцієвих каналів		
дилтіазем верапаміл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A)	Корекція дози не потрібна.
Лікування муковісцидозу		
лумакафтор	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антагоністи рецепторів ендотеліну		

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
бозентан	<p>Взаємодія не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)</p>	<p>Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).</p>
Противірусні засоби для лікування гепатиту С		
елбасвір + grazопревір (50 мг елбасвіру 1 р/д + 200 мг grazопревіру 1 р/д, доравірин 100 мг 1 р/д)	<p>↑ доравірин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C_{max} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Інгібування СYP3A)</p> <p>↔ елбасвір AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04)</p> <p>↔ grazопревір AUC 1,07 (0,94, 1,23) C_{max} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)</p>	Корекція дози не потрібна.
ледіпасвір + софосбувір (90 мг ледіпасвіру ОД + 400 мг софосбувіру ОД, доравірин 100 мг ОД)	<p>↑ доравірин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13, 1,36)</p> <p>↔ ледіпасвір AUC 0,92 (0,80, 1,06) C_{max} 0,91 (0,80, 1,02)</p> <p>↔ софосбувір AUC 1,04 (0,91, 1,18) C_{max} 0,89 (0,79, 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C_{max} 1,03 (0,97, 1,09)</p>	Корекція дози не потрібна.
софосбувір/велпатасвір	<p>Взаємодія не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин</p>	Корекція дози не потрібна.

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
софосбувір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
даклатасвір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
омбітасвір/паритапревір/ ритонавір і дасабувір+/-ритонавір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А через ритонавір)	Корекція дози не потрібна.
дасабувір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
глекапревір, пібрентасвір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А)	Корекція дози не потрібна.
рибавірин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
Трав'яні добавки		
звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУР3А)	Одночасне застосування протипоказано.
Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції		
Інгібітори злиття та проникнення		
енфувіртид	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ енфувіртид	Корекція дози не потрібна.
маравірок	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ маравірок	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори протеази		

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
ІП, посилені ритонавіром [†] (атазанавір, дарунавір, фосампренавір, індинавір, лопінавір, саквінавір, типранавір)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А) ↔ посилені ІП	Корекція дози не потрібна.
ІП, посилені кобіцистатом (дарунавір, атазанавір)	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А) ↔ посилені ІП	Корекція дози не потрібна.
Інгібітори переносу ланцюга інтегрази		
долутегравір (50 мг 1 р/д, доравірин 200 мг 1 р/д)	↔ доравірин AUC 1,00 (0,89, 1,12) C _{max} 1,06 (0,88, 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↑ долутегравір AUC 1,36 (1,15, 1,62) C _{max} 1,43 (1,20, 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06, 1,53) (Інгібування BCRP)	Корекція дози не потрібна.
ралтегравір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ ралтегравір	Корекція дози не потрібна.
елвітегравір, посилений ритонавіром [†]	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А) ↔ елвітегравір	Корекція дози не потрібна.
елвітегравір, посилений кобіцистатом	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А) ↔ елвітегравір	Корекція дози не потрібна.
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
тенофовіру дизопроксил (245 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
ламівудин + тенофовіру дизопроксил (300 мг ламівудину ОД + 245 мг тенофовіру дизопроксилу ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламівудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовір AUC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Корекція дози не потрібна.
абакавір	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ абакавір	Корекція дози не потрібна.
емтрицитабін	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ емтрицитабін	Корекція дози не потрібна.
тенофовіру алафенамід	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↔ тенофовіру алафенамід	Корекція дози не потрібна.
Імуносупресанти		
такролімус сіролімус	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↓ такролімус, сіролімус (Індукція CYP3A)	Слід контролювати концентрацію такролімусу та сіролімусу в крові, оскільки може бути необхідним коригування дози цих препаратів.
Інгібітори кінази		
дабрафеніб	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
Опіюїдні анальгетики		
метадон 20-200 мг 1 р/д індивідуальна доза, доравірин 100 мг 1 р/д	↓ доравірин AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-метадон AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-метадон AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	Корекція дози не потрібна.
бупренорфін налоксон	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ бупренорфін ↔ налоксон	Корекція дози не потрібна.
Оральні контрацептиви		
0,03 мг етинілестріадіолу/0,15 мг левоноргестрелу ОД, доравірин 100 мг 1 р/д	↔ етинілестріадіол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C _{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C _{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Корекція дози не потрібна.
норгестимат/етинілестріадіол	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ норгестимат/етинілестріадіол	Корекція дози не потрібна.
Підсилювачі фармакокінетики		
ритонавір (100 мг 2 р/д, доравірин 50 мг ОД)	↑ доравірин AUC 3.54 (3.04, 4.11) C _{max} 1.31 (1.17, 1.46) C ₂₄ 2.91 (2.33, 3.62) (Інгібування СYP3A)	Корекція дози не потрібна.
кобіцистат	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СYP3A)	Корекція дози не потрібна.
Психостимулятори		

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів Середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином
модафініл	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати одну таблетку доравірину двічі на день (з інтервалом приблизно 12 годин).
Заспокійливі/снودійні		
мідазолам (2 мг ОД, доравірин 120 мг 1 р/д)	↓ мідазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Корекція дози не потрібна.
Статини		
аторвастатин (20 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Корекція дози не потрібна.
розувастатин симвастатин	Взаємодія не вивчалась. Очікується: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Корекція дози не потрібна.
<p>↑ = підвищення, ↓ = зниження, ↔ = без змін ДІ = довірчий інтервал; ОД = одноразова доза; 1 р/д = один раз на добу; 2 р/д = два рази на добу * AUC_{0-∞} для одноразової дози, AUC₀₋₂₄ для прийому один раз на добу. † Оцінювали взаємодію лише з ритонавіром.</p>		

4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування доравірину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Ресстр антиретровірусної терапії під час вагітності

Ресстр антиретровірусної терапії під час вагітності було створено для моніторингу наслідків для матері та плода у пацієток, які під час вагітності отримували антиретровірусні препарати. Лікарів закликають ресструвати пацієнтів у цьому ресстрі.

Дослідження доравірину на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування доравірину під час вагітності.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виводиться доравірин з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показали, що доравірин проникає у грудне молоко (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується не годувати грудьми, щоб запобігти передачі ВІЛ немовлятам.

Фертильність

Відсутні дані про вплив доравірину на фертильність людини. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив доравірину на фертильність при рівнях експозиції, вищих за експозицію у людей у рекомендованій клінічній дозі (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Препарат Піфелтро може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів слід проінформувати про випадки втоми, запаморочення та сонливості під час лікування доравірином (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

4.9. Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося та які, ймовірно або можливо, пов'язані із застосуванням доравірину, були нудота (4 %) і головний біль (3 %).

Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції з підозрюваним (принаймні можливим) зв'язком із застосуванням препарату наведені нижче за класами систем органів і частотою. У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) або рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням доравірину в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, у вигляді таблиці

Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Рідко	висип пустульозний
Розлади метаболізму і харчування	
Нечасто	гіпофосфатемія
Рідко	гіпомагніемія
Психічні розлади	
Часто	патологічні сновидіння, безсоння ¹
Нечасто	нічні кошмари, депресія ² , тривога ³ , дратівливість, сплутаність свідомості, суїцидальні думки
Рідко	агресія, галюцинації, розлад адаптації, зміни настрою, сомнамбулізм
Розлади з боку нервової системи	
Часто	головний біль, запаморочення, сонливість
Нечасто	порушення уваги, погіршення пам'яті, парестезії, гіпертонус, погана якість сну
Судинні розлади	
Нечасто	гіпертонія
Розлади з боку органів дихальної системи, грудної клітки та середостіння	
Рідко	задишка, гіпертрофія мигдалини
Порушення функцій шлунково-кишкового тракту	
Часто	нудота, діарея, метеоризм, біль у животі ⁴ , блювання
Нечасто	запор, дискомфорт у животі ⁵ , здуття живота, диспепсія, м'який кал ⁶ , порушення моторики шлунково-кишкового тракту ⁷
Рідко	тенезми прямої кишки
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часто	висип ⁸
Нечасто	свербіж

Частота	Побічні реакції
Рідко	алергічний дерматит, розацеа
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Нечасто	міалгія, артралгія
Рідко	кістково-м'язовий біль
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Рідко	гостре ураження нирок, порушення функції нирок, уролітіаз, нефролітіаз
Загальні розлади та реакції у місці застосування	
Часто	втома
Нечасто	астенія, нездужання
Рідко	біль у грудях, озноб, біль, спрага
Лабораторні дослідження	
Часто	підвищення аланінамінотрансферази ⁹
Нечасто	підвищення ліпази, підвищення аспаргатамінотрансферази, підвищення амілази, зниження гемоглобіну
Рідко	підвищення креатинфосфокінази крові
¹ безсоння включає: безсоння, початкове безсоння та розлади сну ² депресія включає: депресію, пригнічений настрій, глибоку депресію та стійкий депресивний розлад ³ тривога включає: тривогу та генералізований тривожний розлад ⁴ біль у животі включає: біль у животі та біль у верхній частині живота ⁵ дискомфорт у животі включає: абдомінальний дискомфорт та епігастральний дискомфорт ⁶ м'який кал включає: м'який кал і змінений стілець ⁷ розлад моторики шлунково-кишкового тракту включає: порушення моторики шлунково-кишкового тракту та часте випорожнення ⁸ висип включає: висип, макулярний висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулопапульозний висип, папульозний висип та кропив'янку ⁹ підвищення аланінамінотрансферази включає: підвищення аланінамінотрансферази та гепатоцелюлярне ураження	

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); однак зареєстрований час до їх появи є більш варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «*Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні*»).

Діти

Безпеку доравірину як компонента комбінації доравірин/ламівудин/тенофовіру дигідрокленді оцінювали у 45 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів із вірусологічною супресією або пацієнтів віком від 12 до < 18 років, які раніше не отримували лікування, у відкритому дослідженні протягом 48 тижнів (ІМРААСТ 2014 (Протокол 027)). Профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

4.10. Передозування.

Відсутня інформація про можливі гострі симптоми та ознаки передозування доравірином.

5. Фармакологічні властивості.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування.

Код АТХ: J05AG06.

5.1. Фармакодинамічні властивості.

Механізм дії

Доравірин є піридиновим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1 і пригнічує реплікацію ВІЛ-1 шляхом неконкурентного інгібування зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1. Доравірин не пригнічує клітинні ДНК-полімерази людини α , β і мітохондріальну ДНК-полімеразу γ .

Протівірусна активність у культурі клітин

Доравірин продемонстрував значення EC_{50} $12,0 \pm 4,4$ нМ проти лабораторних штамів ВІЛ-1 дикого типу при тестуванні в присутності 100% сироватки здорової людини з використанням клітин репортерів MT4-GFP. Доравірин продемонстрував протівірусну активність проти широкої групи первинних ізолятів ВІЛ-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) зі значеннями EC_{50} в діапазоні від 1,2 нМ до 10,0 нМ.

Протівірусна активність у комбінації з іншими протівірусними препаратами для лікування ВІЛ

Протівірусна активність доравірину не була антагоністичною при поєднанні з ННЗТ делавірином, ефавіренцом, етравірином, невірапіном або рилпівірином; ННЗТ абакавіром, диданозином, емтрицитабіном, ламівудином, ставудином, телфовіру дизопроксилем або зидовудином; ПІ дарунавіром або індинавіром; інгібітором злиття енфувіртидом; антагоністом ко-рецептора CCR5 маравіроком; або інгібітором переносу ланцюга інтегрази ралтегравіром.

Резистентність

У культурі клітин

Резистентні до доравірину штамів були відібрані в культурі клітин, починаючи з ВІЛ-1 дикого типу різного походження та підтипів, а також резистентного до ННЗТ ВІЛ-1. Спостережувані амінокислотні заміщення у ЗТ включали: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, і Y318F. Заміщення V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236I і Y318F призвели до зниження чутливості до доравірину від 3,4 до 70 разів. Y318F у поєднанні з V106A, V106M, V108I та F227C спричинив більше зниження чутливості до доравірину, ніж Y318F окремо, що призвело до 10-кратного зниження чутливості до доравірину. Поширені резистентні до ННЗТ мутації (K103N, Y181C) не відбирали в дослідженні *in vitro*. V106A (із зміною приблизно в 19 разів) з'явився як початкове заміщення у вірусу підтипу B, а V106A або M – у вірусу підтипів A та C. Згодом, на додаток до заміщення V106 з'явилися F227(L/C/V) або L234I (подвійна мутація, що дає зміну у > 100 разів).

У клінічних дослідженнях

Дорослі суб'єкти, які раніше не отримували лікування

Дослідження Фази 3, DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD, проводилися за участю пацієнтів, які раніше не отримували лікування (n = 747), де наступні заміщення ННЗТ були частинною критеріїв виключення: 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.

Резистентність *de novo*, наведена нижче, спостерігалася в підгрупі аналізу резистентності (суб'єкти з РНК ВІЛ-1 понад 400 копій/мл при вірусологічній неефективності або ранньому припиненні дослідження та з даними про резистентність).

Розвиток резистентності до 96 тижня у визначеній протоколом популяції вірусологічної неефективності + популяції раннього припинення

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + НІЗТ* (383)	DRV + r + НІЗТ* (383)	DOR/TDF/ЗТС (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Успішний генотип, n	15	18	32	33
Генотипова резистентність до				
DOR або контроль (DRV або EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Основні НІЗТ	2**	0	6	5
тільки M184I/V	2	0	4	4
тільки K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
* НІЗТ в групі DOR: FTC/TDF (333) або ABC/ЗТС (50); НІЗТ в групі DRV+r: FTC/TDF (335) або ABC/ЗТС (48)				
** Суб'єкти отримували FTC/TDF				
ABC = абакавір; FTC = емтрицитабін; DRV = дарунавір; r = ритонавір				

Заміщення резистентності у ЗТ, які виникли і пов'язані з доравірином, включали одну або декілька з наступних заміщень: A98G, V106I, V106L, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R та Y318Y/F.

Дорослі суб'єкти з вірусологічною супресією

У дослідження DRIVE-SHIFT включали пацієнтів з вірусологічною супресією (N = 670) та відсутнім неефективним лікуванням в анамнезі (див. розділ «Клінічний досвід»). Задokumentована відсутність генотипової резистентності (до початку першої терапії) до доравірину, ламівудину та тенофовіру була частиною критеріїв включення для пацієнтів, які перейшли зі схем на основі ПІ або ПІІ. Виключними заміщеннями ННІЗТ були заміщення, перелічені вище (DRIVE-FORWARD та DRIVE-AHEAD), за винятком заміщень у ЗТ K103N, G190A та Y181C (прийнятні в DRIVE-SHIFT). Для пацієнтів, які перейшли зі схеми на основі ННІЗТ, документування генотипування резистентності до препаратів не потрібне.

У клінічному дослідженні DRIVE-SHIFT у жодного суб'єкта не розвинулася генотипова чи фенотипова резистентність до DOR (доравірину), ЗТС (ламівудину) або TDF (тенофовіру дизопроксилу) протягом перших 48 тижнів (негайний перехід, N = 447) або 24 тижнів (відкладений перехід, N = 209) лікування DOR /ЗТС/TDF. У одного суб'єкта розвинулася мутація ЗТ M184M/I та фенотипова резистентність до ЗТС і FTC під час лікування за базовою схемою. Жоден із 24 суб'єктів (11 у групі негайного переходу, 13 у групі відкладеного переходу) з базовими мутаціями ННІЗТ (ЗТ K103N, G190A або Y181C) не зазнав вірусологічної неефективності до 48-го тижня або до моменту припинення лікування.

Діти

У клінічному дослідженні IMPAACT 2014 (Протокол 027) жоден суб'єкт з вірусологічною супресією на момент включення не відповідав критеріям аналізу резистентності. Одного суб'єкта, який раніше не отримував лікування та який відповідав визначеним протоколом критеріям вірусологічної неефективності (визначеним як результати 2 послідовних тестів на РНК ВІІ-1 у плазмі крові ≥ 200 копій/мл) на 24-му тижні або пізніше, оцінювали на розвиток резистентності: генотипової чи фенотипової резистентності до доравірину виявлено не було.

Перехресна резистентність

Доравірін оцінювали у обмеженій кількості пацієнтів із резистентністю до ННІЗТ (K103N n = 7, G190A n = 1): усі пацієнти мали супресію до < 40 копій/мл на 48-му тижні. Граничну точку для

зниження чутливості в результаті різних заміщень ННЗТ, яке пов'язане зі зниженням клінічної ефективності, не встановлено.

Лабораторні штами ВІЛ-1, що містять поширені мутації K103N, Y181C або заміщення K103N/Y181C у ЗТ, асоційовані з ННЗТ, демонструють менш ніж 3-кратне зниження чутливості до доравірину порівняно з вірусом дикого типу при оцінці за наявності 100 % сироватки здорової людини. У дослідженнях *in vitro* доравірин був здатний пригнічувати такі заміщення, пов'язані з ННЗТ, як K103N, Y181C і G190A в клінічно значущих концентраціях.

Панель із 96 різноманітних клінічних ізолятів, що містять мутації, пов'язані з ННЗТ, оцінювали на чутливість до доравірину при наявності 10 % фетальної бичачої сироватки. Клінічні ізоляти, що містять заміщення Y188L або заміщення V106 у комбінації з A98G, H221Y, P225H, F227C або Y318F продемонстрували зниження чутливості до доравірину більше, ніж у 100 разів. Інші встановлені заміщення ННЗТ призвели до 5–10-кратної зміни (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клінічна значущість 5–10-кратного зниження чутливості невідома.

Заміщення, пов'язані з резистентністю до доравірину, що виникають під час лікування, можуть викликати перехресну резистентність до ефавіренцу, рилпівірину, невірапіну та етравірину. З 8 суб'єктів, у яких розвинувся високий рівень резистентності до доравірину в основних дослідженнях, 6 мали фенотипову резистентність до EFV (ефавірензу) і невірапіну, 3 – до рилпівірину, а 3 – часткову резистентність до етравірину на основі аналізу Monogram Phenosense.

Клінічний досвід

Дорослі суб'єкти, які раніше не отримували лікування

Ефективність доравірину базується на аналізі 96-тижневих даних з двох рандомізованих, багатоцентрових, подвійних сліпих досліджень з активним контролем Фази 3 (DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD) за участю пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусну терапію, інфікованих ВІЛ-1 (n = 1494). Заміщення ННЗТ, які були частиною критеріїв виключення, описані у розділі «Резистентність».

У дослідженні DRIVE-FORWARD 766 суб'єктів були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу доравірину 100 мг або дарунавір + ритонавір 800+100 мг один раз на добу, кожен у комбінації з емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилом (FTC/TDF) або абакавіром/ламівудином (ABC/3TC), на розсуд дослідника. На початковому етапі середній вік пацієнтів становив 33 роки (діапазон від 18 до 69 років), 86 % мали число Т-лімфоцитів CD4⁺ понад 200 клітин/мм³, 84 % були чоловіками, 27 % були небілими, 4 % мали ко-інфекцію вірусом гепатиту В та/або С, 10 % мали СНІД в анамнезі, 20 % мали РНК ВІЛ-1 понад 100 000 копій/мл, 13 % отримували ABC/3TC і 87 % отримували FTC/TDF; ці характеристики були подібними у групах лікування.

У дослідженні DRIVE-AHEAD 728 суб'єктів були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу 100/300/245 мг (DOR/3TC/TDF) або ефавіренцу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу (EFV/FTC/TDF) один раз на добу. На початковому етапі середній вік суб'єктів становив 31 рік (діапазон 18–70 років), 85 % були чоловіками, 52 % були небілими, 3 % мали супутню інфекцію гепатиту В або С, 14 % мали СНІД в анамнезі, 21 % мали РНК ВІЛ-1 > 100 000 копій/мл, а 12 % мали число Т-лімфоцитів CD4⁺ < 200 клітин/мм³; ці характеристики були подібними у групах лікування.

Результати через 48 і 96 тижнів для досліджень DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD наведені в таблиці 4. Схеми на основі доравірину продемонстрували послідовну ефективність щодо демографічних і базових прогностичних факторів.

Таблиця 4

Відповідь за ефективністю (< 40 копій/мл, одномоментний аналіз) у основних дослідженнях

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 ННЗТ (383)	DRV + r + 2 ННЗТ (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48-й тиждень	83 %	79 %	84 %	80 %
Різниця (95 % ДІ)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	

96-й тиждень*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Різниця (95 % ДІ)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Результат через 48 тижнів (< 40 копій/мл) за вихідними факторами				
РНК ВІЛ-1 копій/мл				
≤ 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 %)
Число CD4, клітин/мкл				
≤ 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 %)
Фонова терапія НІЗТ				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	Не застосовно	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Підтип вірусу				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
не-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Середня зміна CD4 відносно вихідного рівня				
48-й тиждень	193	186	198	188
96-й тиждень	224	207	238	223

* На 96-му тижні певні суб'єкти з відсутньою РНК ВІЛ-1 були виключені з аналізу.

P007 – дослідження Фази 2b за участю дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, які раніше не отримували антиретровірусну терапію (n = 340). У Частині I суб'єктів рандомізували для отримання однієї з 4 доз доравіріну або EFV, кожного в комбінації з FTC/TDF. Після 24 тижня всі суб'єкти, рандомізовані для прийому доравіріну, були переведені на (або продовжували приймати) доравірін у дозі 100 мг. Додаткові суб'єкти були рандомізовані в Частині II для отримання доравіріну 100 мг або EFV, кожен у комбінації з FTC/TDF. В обох частинах дослідження доравірін і EFV застосовували як «заєліплену» терапію, а FTC/TDF застосовували відкрито.

Таблиця 5

Відповідь за ефективністю на 24-му тижні (одномоментний аналіз)

	Доравірін 25 мг (N = 40) n (%)	Доравірін 50 мг (N = 43) n (%)	Доравірін 100 мг (N = 42) n (%)	Доравірін 200 мг (N = 41) n (%)	Ефавіренс 600 мг (N = 42) n (%)
РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Різниця лікування [†] (95 % ДІ) ^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Середня зміна CD4 відносно вихідного рівня (клітин/мм ³) ^{**}	154	113	134	141	121

* Позитивне значення надає перевагу доравірину порівняно з ефавіренцом.

†† 95 % ДІ розраховували за методом Мієттієна та Нурмінена з ваговими коефіцієнтами, пропорційними розміру кожної страти (скринінг РНК ВГВ-1 > 100 000 копій/мл або ≤ 100 000 копій/мл).

** Підхід до обробки відсутніх даних: підхід до спостережуваної невдачі (OF). Початкове число клітин CD4 було перенесено для пацієнтів, які припинили призначену терапію через відсутність ефективності. Примітка: як доравірин, так і ефавіренц застосовували з емтрицитабіном/тенофовіру дигідрофосфатом (FTC/TDF).

Дорослі суб'єкти з вірусологічною супресією

Ефективність переходу від вихідної схеми, що складається з двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази в поєднанні з ІП, посиленням ритонавіром або кобіцистатом, або елвітегравіру, посиленого кобіцистатом, або ННІЗТ, на DOR/ЗТС/TDF оцінювали в рандомізованому відкритому дослідженні (DRIVE-SHIFT) у дорослих, інфікованих ВІЛ-1 з вірусологічною супресією. Суб'єкти повинні були мати вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл) на фоні вихідного режиму принаймні за 6 місяців до початку дослідження, без вірусологічної неефективності в анамнезі та із задокументованою відсутністю заміщень у ЗТ, що забезпечують резистентність до доравірину, ламівудину і тенофовіру (див. розділ «Резистентність»). Суб'єкти були рандомізовані для переходу на DOR/ЗТС/TDF на початковому етапі [N = 447, група негайного переходу (ISG)] або продовження вихідного режиму до 24 тижня, після чого вони переходили на DOR/ЗТС/TDF [N = 223, група відкладеного переходу (DSG)]. На початковому етапі середній вік суб'єктів становив 43 роки. 16 % були жінками, а 24 % були небілними.

У дослідженні DRIVE-SHIFT було продемонстровано, що негайний перехід на DOR/ЗТС/TDF є не менш ефективним на 48-му тижні порівняно з продовженням вихідного режиму на 24-му тижні, згідно оцінки за частотою суб'єктів із РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл. Результати лікування наведено в таблиці 6. Стабільні результати спостерігалися для порівняння на 24-му тижні дослідження в кожній групі лікування.

Таблиця 6

Відповідь за ефективністю (одномоментний аналіз) у дослідженні DRIVE-SHIFT

Результат	DOR/ЗТС/TDF один раз на добу ISG	Вихідний режим DSG
	48-й тиждень N = 447	24-й тиждень N = 223
РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл	90 %	93 %
ISG-DSG, різниця (95 % ДІ)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Частка (%) суб'єктів з РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл за отриманням вихідним режимом		
ІП, посилений ритонавіром або кобіцистатом	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Елвітегравір, посилений кобіцистатом	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
ННІЗТ	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Частка (%) суб'єктів з РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл за вихідним числом Т-лімфоцитів CD4⁺ (клітин/мм³)		
< 200 клітин/мм ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 клітин/мм ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл[†]	3 %	4 %
Відсутні вірусологічні дані у часовому вікні	8 %	3 %
Припинення дослідження через ГР або смерть [‡]	3 %	0
Припинення дослідження з інших причин [§]	4 %	3 %
У дослідженні, але відсутні дані у вікні	0	0

* 95 % ДІ для різниці між препаратами було розраховано за допомогою методу Мантеля-Хенцеля, скоригованого за стратою.

† Включає суб'єктів, які припинили прийом досліджуваного препарату або дослідження до 48-го тижня для ISG або до 24-го тижня для DSG через відсутність або втрату ефективності, а також суб'єктів із РНК ВІЛ-1 ≥ 40 копій/мл у вікні 48-го тижня для ISG та у вікні 24-го тижня для DSG.

‡ Включає суб'єктів, які припинили лікування через побічну реакцію (ПР) або смерть, якщо це призвело до відсутності вірусологічних даних щодо лікування протягом зазначеного часового вікна.

§ Інші причини включають: неможливість подальшого спостереження, недотримання режиму застосування досліджуваного препарату, рішення лікаря, відхилення від протоколу, вибуття суб'єкта.

Вихідний режим = ритонавір або ПІ, посиленій кобіцетатом (зокрема атазанавір, дарунавір або лопінавір), або елвітегравір, посиленій кобіцетатом, або ННЗТ (зокрема ефавіренс, невірапін або риланівірин), кожен з яких застосовували з двома ННЗТ.

Припинення дослідження через побічні реакції

У зведеному аналізі, що об'єднає дані двох досліджень у суб'єктів, які раніше не отримували лікування (P007 і DRIVE-AHEAD), нижча частка суб'єктів, які припинили лікування через побічну реакцію до 48-го тижня, спостерігалася в групах комбінованого лікування доравірином (100 мг) (2,8 %), порівняно з групою комбінованого лікування EFV (6,1 %) (різниця між препаратами -3,4 %, р-значення 0,012).

Діти

Ефективність доравірину оцінювали в комбінації з ламівудином і тенофовіру дизопрокендом (DOR/3TC/TDF) у відкритому дослідженні з однією групою за участю ВІЛ-1-інфікованих дітей віком від 12 до < 18 років (IMPAACT 2014 (Протокол 027)).

На момент включення середній вік суб'єктів становив 15 років (діапазон: від 12 до 17), 58 % були жіночої статі, 78 % були азіатами та 22 % були темношкірими, а середнє число Т-клітин CD4⁺ становило 713 клітин/мм³ (діапазон: від 84 до 1397). Після переходу на DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) пацієнтів із вірусологічною супресією мали супресію (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) на 24-му тижні та 93 % (40/43) мали супресію (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) на 48-му тижні.

Європейське агентство з лікарських засобів відтермінувало зобов'язання з подання результатів досліджень доравірину в одній або кількох підгрупах дітей при лікуванні інфекції, викликаній вірусом імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1), згідно з рішенням щодо Плану педіатричних досліджень (PIP) для зареєстрованого показання. Див. розділ «Дози та спосіб застосування» для отримання інформації щодо застосування у дітей.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

Абсорбція

Фармакокінетику доравірину вивчали у здорових добровольців та ВІЛ-1-інфікованих осіб. Фармакокінетика доравірину подібна у здорових добровольців і ВІЛ-1-інфікованих осіб. Рівноважна концентрація зазвичай досягалася на 2-й день прийому при застосуванні один раз на добу з коефіцієнтом накопичення від 1,2 до 1,4 для AUC₀₋₂₄, C_{max} і C₂₄. Фармакокінетика доравірину в рівноважному стані після застосування 100 мг один раз на добу у ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів на основі аналізу популяційної фармакокінетики наведена нижче.

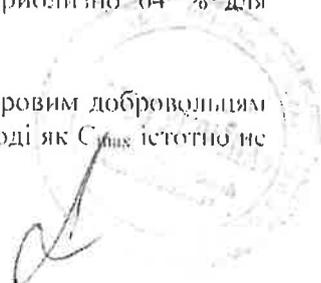
Параметр СГ (% КВ)	AUC ₀₋₂₄ мкг•год/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
Доравірин 100 мг один раз на добу	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

СГ: середнє геометричне, % КВ: геометричний коефіцієнт варіації

Після перорального прийому пікова концентрація в плазмі крові досягається через 2 години після прийому. Розрахункова абсолютна біодоступність доравірину становить приблизно 64 % для таблетки 100 мг.

Вплив їжі на пероральне всмоктування

Застосування однієї таблетки доравірину з їжею з високим вмістом жиру здоровим добровольцям призводило до збільшення AUC і C₂₄ доравірину на 16 % і 36 % відповідно, тоді як C_{max} істотно не змінилася.



Розподіл

При внутрішньовенному введенні мікродози об'єм розподілу доравіріну становить 60.5 л. Доравірін приблизно на 76 % зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація

Згідно з даними *in vitro*, доравірін переважно метаболізується СYP3A.

Виведення

Термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) доравіріну становить приблизно 15 годин. Доравірін виводиться головним чином шляхом окислювального метаболізму за участю СYP3A4. Виділення незміненого препарату з жовчю може сприяти виведенню доравіріну, але очікується, що цей шлях виведення не буде істотним. Виведення незміненого лікарського засобу із сечею є незначним.

Порушення функції нирок

Виведення доравіріну нирками є незначним. У дослідженні, в якому порівнювали 8 суб'єктів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня та 8 суб'єктів без ниркової недостатності, експозиція одноразової дози доравіріну була на 31 % вищою у суб'єктів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня. У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю суб'єктів із CrCl від 17 до 317 мл/хв, функція нирок не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику доравіріну. Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Доравірін не досліджувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності або у пацієнтів, які перебувають на діалізі (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

Порушення функції печінки

Доравірін переважно метаболізується та виводиться печінкою. Клінічно значущої різниці у фармакокінетиці доравіріну не спостерігали в дослідженні, у якому порівнювали 8 суб'єктів із помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда – П'ю, головним чином через посилення енцефалопатії та асцити) та 8 суб'єктів без порушення функції печінки. Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. Доравірін не досліджували у пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

Діти

Середня експозиція доравіріну була подібною у 54 дітей віком від 12 до < 18 років і масою тіла не менше 35 кг, які отримували доравірін або доравірін/ламівудин/тенофовіру дизопрокеніл у дослідженні IMPAACT 2014 (протокол 027), порівняно з дорослими після застосування доравіріну або доравіріну/ламівудину/тенофовіру дизопрокенілу (таблиця 7).

Таблиця 7

Фармакокінетика доравіріну у рівноважному стані після застосування доравіріну або доравіріну/ламівудину/тенофовіру дизопрокенілу у ВІЛ-інфікованих дітей віком від 12 до <18 років і масою тіла не менше 35 кг

Параметр*	Доравірін†
AUC ₀₋₂₄ (мкг•год/мл)	16.4 (24)
C _{max} (мкг/мл)	1,03 (16)
C ₂₄ (мкг/мл)	0.379 (42)

* Представлені як середні геометричні (%КВ: геометричний коефіцієнт варіації)
† з популяційного ФК аналізу (n = 54)
Абревіатури: AUC = площа під кривою концентрація/час; C_{max} = макенмальна концентрація; C₂₄ = концентрація через 24 години

Пацієнти літнього віку

Незважаючи на те, що була залучена обмежена кількість суб'єктів віком від 65 років (n = 36), у дослідженні Фази 1 або в популяційному фармакокінетичному аналізі не було виявлено клінічно

значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у пацієнтів віком не менше 65 років порівняно з суб'єктами віком до 65 років. Корекція дози не потрібна.

Стать

Не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у чоловіків та жінок.

Раса

На основі даних популяційного фармакокінетичного аналізу доравірину за участю здорових та ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів не виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину залежно від расової приналежності.

5.3. Доклінічні дані з безпеки.

Репродуктивна токсичність

Дослідження репродуктивної функції із пероральним введенням доравірину проводили на щурах і кроликах при експозиції, яка приблизно в 9 разів (щури) і в 8 разів (кролики) перевищує експозицію у людей у рекомендованій дозі для людини (РДЛ) без впливу на ембріофетальний (щури та кролики) або до/постнатальний (щури) розвиток. У дослідженнях на вагітних щурах і кроликах було виявлено, що доравірин передається плоду через плаценту, причому концентрації в плазмі плода становили до 40 % (кролики) і 52 % (щури) від концентрацій у матері, які спостерігалися на 20-й день вагітності. Доравірин виділявся в молоко щурів у період лактації після перорального введення, причому концентрації в молоці приблизно в 1,5 рази перевищували концентрації в плазмі крові матері.

Канцерогенез

У довгострокових дослідженнях канцерогенності перорального застосування доравірину на мишах і щурах не було виявлено доказів канцерогенного потенціалу при розрахунковій експозиції, що в 6 разів (миші) і в 7 разів (щури) перевищує експозицію у людини при РДЛ.

Мутагенез

Доравірин не був генотоксичним у ряді аналізів *in vitro* або *in vivo*.

Порушення фертильності

Не спостерігалось жодного впливу на фертильність, продуктивність спаровування або ранній ембріональний розвиток при введенні щурам дози доравірину, що у 7 разів перевищує дозу для людини при РДЛ.

6. Фармацевтична інформація:

6.1. Допоміжні речовини.

Ядро таблетки:

Натрію кроскармелоза (E468)

Гіпромелози ацетат сукцинат

Лактоза, моногідрат

Магнію стеарат (E470b)

Целюлоза мікрокристалічна (E460)

Кремнію діоксид колоїдний безводний (E551)

Оболонка таблетки:

Віск карнаубський (E903)

Гіпромелоза (E464)

Лактоза, моногідрат

Титану діоксид (E171)

Триацетин (E1518)

6.2. Основні випадки несумісності.

Не застосовно.



6.3. Термін придатності.

30 місяців.

Після першого відкриття пляшки використати протягом 35 днів.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

Зберігати в оригінальній пляшці. Пляшку зберігати щільно закритою для захисту від вологості. Не видаляти осушувач. Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання. Умови зберігання після першого відкриття пляшки див. у розділі «Термін придатності».

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

Кожна картонна коробка містить пляшку з поліетилену високої щільності (ПВЩ) з поліпропіленовою кришкою із захистом від відкриття дітьми, із силікагелевим осушувачем 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці. 1 пляшка в картонній коробці разом інструкцією для медичного застосування.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. Власник реєстраційного посвідчення.

Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ

Трібшеништрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія

Виробник лікарського засобу.

Мерк Шарп і Доум Б.В.

Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди

8. Номер реєстраційного посвідчення.

9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.

10. Дата останнього перегляду.

