

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pifeltro 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dorawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 222 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Biała, owalna tabletka o wymiarach 19,00 mm x 9,50 mm z wytłoczonym logotypem spółki i liczbą 700 po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pifeltro jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 35 kg zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (ang. HIV-1, human immunodeficiency virus type 1), u których nie stwierdzono w przeszłości, ani obecnie cech oporności na produkty lecznicze z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka po 100 mg przyjmowana doustnie raz na dobę podczas jedzenia lub niezależnie od posiłku.

Modyfikacja dawki

Jeśli produkt leczniczy Pifeltro jest podawany jednocześnie z ryfabutyną, należy przyjmować jedną tabletkę po 100 mg produktu leczniczego Pifeltro dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin) (patrz punkt 4.5).

Nie oceniano podawania dorawiryny jednocześnie z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A, ale oczekuje się zmniejszenia stężenia dorawiryny. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. dabrafenibem, lezynuradem, bozentanem, tiorydazyną, nafcyliną, modafinilem, etylu telotristatem), należy przyjmować jedną tabletkę po 100 mg produktu leczniczego Pifeltro dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Pifeltro w ciągu 12 godzin od momentu, w którym zazwyczaj jest przyjmowana, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy i powrócić do ustalonego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego i upłynie ponad 12 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki, a następną dawkę powinien przyjąć o zwykłej wyznaczonej porze. Pacjent nie powinien przyjmować 2 dawek w tym samym czasie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki dorawiryny u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki dorawiryny u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano dorawiryny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki dorawiryny u pacjentów z łagodnymi (stopnia A według klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopnia B według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano dorawiryny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh). Nie wiadomo, czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dochodzi do zwiększenia ekspozycji na dorawirynę. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania dorawiryny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pifeltro u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 35 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pifeltro należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas jedzenia lub niezależnie od posiłków i połykać w całości (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami enzymów cytochromu P450 CYP3A jest przeciwwskazane ze względu na przewidywane istotne zmniejszenie stężenia dorawiryny w osoczu, które może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego Pifeltro (patrz punkty 4.4 i 4.5). Do tych produktów leczniczych zalicza się między innymi, ale nie wyłącznie:

- karbamazepinę, okskarbazepinę, fenobarbital, fenytoinę
- ryfampicynę, ryfapentynę
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakافت

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podstawienia w NNRTI i stosowanie dorawiryny

Nie oceniano stosowania dorawiryny u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem

wirusologicznym po innej terapii przeciwretrowirusowej. Mutacje związane z NNRTI wykryte w badaniach przesiewowych stanowiły jedno z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniach Fazy 2b/3. Nie ustalono punktu krytycznego procesu osłabienia wrażliwości w wyniku różnych podstawień w NNRTI związanego ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (patrz punkt 5.1). Ilość danych klinicznych nie wystarcza do potwierdzenia zasadności stosowania dorawiryny u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 z cechami oporności na produkty lecznicze należące do klasy terapeutycznej NNRTI.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

W trakcie stosowania po dopuszczeniu do obrotu schematów leczenia zawierających dorawirynę zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS)/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania produktu leczniczego, należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz uważnie monitorować pacjentów pod kątem reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie schematów leczenia zawierających dorawirynę i rozważyć alternatywne leczenie (w razie potrzeby). Należy ściśle monitorować stan kliniczny pacjenta i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta podczas stosowania schematów leczenia zawierających dorawirynę wystąpi ciężka reakcja, taka jak TEN, nie wolno w żadnym momencie u tego pacjenta wznawiać schematów leczenia zawierających dorawirynę.

Stosowanie z induktorami CYP3A

Należy zachować ostrożność przepisując dorawirynę z produktami leczniczymi, które mogą spowodować zmniejszenie ekspozycji na dorawirynę (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe obserwowano przypadki zespołu reaktywacji immunologicznej. W początkowej fazie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego u pacjentów z odpowiedzią układu immunologicznego na leczenie może wystąpić reakcja zapalna na skąpoobjawowe lub szczątkowe zakażenia oportunistyczne (takie jak zakażenie *Mycobacterium avium*, zakażenie wirusem cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* [PCP] lub gruźlica), która może wymagać dalszej oceny i leczenia.

Zgłaszano również występowanie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wielomięśniowe i zespół Guillain-Barré) w wyniku reaktywacji immunologicznej; jednak czas upływający do momentu wystąpienia tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na dorawirynę

Dorawiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A, dlatego przewiduje się, że produkty lecznicze indukujące lub hamujące aktywność CYP3A będą wpływać na klirens dorawiryny (patrz punkt 5.2). Dorawiryny nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami enzymów CYP3A ze względu na przewidywane istotne zmniejszenie stężenia dorawiryny w osoczu, które może spowodować zmniejszenie skuteczności dorawiryny (patrz punkty 4.3 i 5.2).

W wyniku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi induktorami CYP3A ryfabutyny nastąpiło zmniejszenie stężenia dorawiryny (patrz Tabela 1). W przypadku jednoczesnego podawania dorawiryny z ryfabutyną, dawkę dorawiryny należy zwiększyć do 100 mg dwa razy na dobę (dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin) (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano jednoczesnego podawania dorawiryny z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A, ale można spodziewać się zmniejszenia stężenia dorawiryny. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania dorawiryny z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. dabrafenibem, lezynuradem, bozentanem, tiorydazyną, nafcyliną, modafinilem, etylu telotristatem), dawkę dorawiryny należy zwiększyć do 100 mg dwa razy na dobę (dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin) (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie dorawiryny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami CYP3A może spowodować zwiększenie stężenia dorawiryny w osoczu. Jednakże nie ma konieczności dostosowania dawki, gdy dorawiryna podawana jest jednocześnie z inhibitorami CYP3A.

Wpływ dorawiryny na inne produkty lecznicze

Mało prawdopodobne jest, aby dorawiryna podawana w dawce 100 mg raz na dobę miała znaczący klinicznie wpływ na stężenie osoczowe produktów leczniczych, których wchłanianie i (lub) eliminacja zależą od białek transportujących lub które metabolizowane są przez enzymy układu CYP.

Jednakże, jednoczesne stosowanie dorawiryny z midazolamem, wrażliwym substratem CYP3A, powodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 18%, co sugeruje, że dorawiryna może być słabym induktorem CYP3A. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dorawiryny z produktami leczniczymi będącymi wrażliwymi substratami CYP3A, które charakteryzują się również wąskim indeksem terapeutycznym (np. takrolimus i sirolimus).

Tabela interakcji

W Tabeli 1 przedstawiono ustalone i inne potencjalne interakcje produktów leczniczych z dorawiryną, bez uwzględnienia wszystkich możliwych interakcji (zwiększenie zaznaczono jako ↑, zmniejszenie zaznaczono jako ↓, a brak zmian jako ↔).

Tabela 1: Interakcje dorawiryny z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Leki obniżające kwasowość soku żołądkowego		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku (zawiesina doustna zawierająca wodorotlenek glinu i magnezu) (20 ml SD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
pantoprazol (40 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↓ dorawiryna AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
omeprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Inhibitory konwertazy angiotensyny		
lizynopryl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ lizynopryl	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki przeciwandrogenowe		
enzalutamid	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Antybiotyki		
nafcyлина	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki przeciwdrgawkowe		
karbamazepina okskarbazepina fenobarbital fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Leki przeciwcukrzycowe		
metformina (1000 mg SD, dorawiryna 100 mg QD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
kanagliflozyna liraglutyd sitagliptyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ kanagliflozyna ↔ liraglutyd ↔ sitagliptyna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Leki przeciwbiegunkowe		
etylu telotristat	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej i zwiększające wydalanie kwasu moczowego		
lezynurad	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki przeciwprątkowe		
ryfampicyna w dawce pojedynczej (600 mg SD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
ryfampicyna w dawkach wielokrotnych (600 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↓ dorawiryna AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcja aktywności CYP3A)	
ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
ryfabutyna (300 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↓ dorawiryna AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcja aktywności CYP3A)	Jeśli dorawiryna jest podawana jednocześnie z ryfabutyną, dawkę dorawiryny należy zwiększyć do 100 mg dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki przeciwnowotworowe		
mitotan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Leki przeciwpsychotyczne		
tiorydazyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki przeciwgrzybiczne z grupy azoli		
ketokonazol (400 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↑ dorawiryna AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
flukonazol itakonazol pozakonazol worykonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A4)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Blokery kanału wapniowego		
diltiazem werapamil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leczenie mukowiscydozy		
lumakaftor	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Antagoniści receptora endoteliny		
bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C		
elbazwir + grazoprewir (50 mg elbazwiru QD + 200 mg grazoprewiru QD, dorawiryna 100 mg QD)	↑ dorawiryna AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (hamowanie aktywności CYP3A) ↔ elbazwir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprewir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
ledipaswir + sofosbuwir (90 mg ledipaswiru SD + 400 mg sofosbuwiru SD, dorawiryna 100 mg SD)	↑ dorawiryna AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipaswir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuwir 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)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
sofosbuwir/welpataswir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
sofosbuwir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
daklataswir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir+/-rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A ze względu na rytonawir)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
dasabuwir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
glekaprewir, pibrentaswir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
rybawiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Produkty ziołowe		
ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w zakażeniu HIV		
Inhibitory fuzji i wejścia		
enfuwirtyd	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ enfuwirtyd	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
marawirok	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ marawirok	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Inhibitory proteazy		
inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem [†] (atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, sakwinawir, tipranawir)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A) ↔ wzmocnione inhibitory proteazy	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
inhibitory proteazy wzmocnione kobicystatem (darunawir, atazanawir)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A) ↔ wzmocnione inhibitory proteazy	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
dolutegrawir (50 mg QD, dorawiryna 200 mg QD)	↔ dorawiryna AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegrawir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (hamowanie aktywności BCRP)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
raltegrawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ raltegrawir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
elwitegrawir wzmocniony rytonawirem [†]	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A) ↔ elwitegrawir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
elwitegrawir wzmocniony kobicystatem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A) ↔ elwitegrawir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors)		
dizoproksyl tenofowiru (245 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
lamiwudyna + dizoproksyl tenofowiru (300 mg lamiwudyny SD + 245 mg dizoproksylu tenofowiru SD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamiwudyna AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofowir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
abakawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ abakawir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ emtrycytabina	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
alafenamid tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↔ alafenamid tenofowiru	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki immunosupresyjne		
takrolimus syrolimus	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna ↓ takrolimus, syrolimus (indukcja aktywności CYP3A)	Należy monitorować stężenie takrolimusu i syrolimusu we krwi, ponieważ może istnieć konieczność modyfikacji dawkowania tych leków.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Inhibitory kinazy		
dabrafenib	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Opioidowe leki przeciwbólowe		
metadon 20-200 mg QD w dawce ustalonej indywidualnie, dorawiryna 100 mg QD	↓ dorawiryna AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
buprenorfina nalokson	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ buprenorfina ↔ nalokson	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Doustne środki antykoncepcyjne		
0,03 mg etynyloestradolu/ 0,15 mg lewonorgestrelu SD, dorawiryna 100 mg QD	↔ etynyloestradol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ lewonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
norgestymat/etynyloestradol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ norgestymat/etynyloestradol	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne		
rytonawir (100 mg BID, dorawiryna 50 mg SD)	↑ dorawiryna AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
kobicystat	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki psychostymulujące		
modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjąć jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).
Leki uspokajające/nasenne		
midazolam (2 mg SD, dorawiryna 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Statyny		
atorwastatyna (20 mg SD dorawiryna 100 mg QD)	↔ atorwastatyna AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
rozuwastatyna symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ rozuwastatyna ↔ symwastatyna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = brak zmian CI = przedział ufności; SD = dawka pojedyncza; QD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę *AUC _{0-∞} dla dawki pojedynczej, AUC ₀₋₂₄ dla dawkowania raz na dobę. *Oceniano tylko interakcje z rytonawirem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dorawiryny u kobiet w okresie ciąży.

Rejestr przypadków ciąży w trakcie przyjmowania leków przeciwretrowirusowych

W celu monitorowania wyników ciąży u matki i płodu narażonych na działanie produktów leczniczych przeciwretrowirusowych w czasie ciąży ustanowiono „Rejestr przypadków ciąży w trakcie przyjmowania leków przeciwretrowirusowych” (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry). Zachęca się lekarzy, aby wpisywali pacjentki do tego rejestru.

Badania dorawiryny na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania dorawiryny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorawiryna przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie dorawiryny do mleka (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu dorawiryny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu dorawiryny na płodność, gdy ekspozycja była większa niż ekspozycja występująca u ludzi w przypadku podania zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pifeltro wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia dorawiryną zgłaszano występowanie zmęczenia, zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Fazy 3 z zastosowaniem dorawiryny razem z 2 nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. NRTIs) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (4%) i ból głowy (3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane dorawiryny razem z 2 NRTIs z badań klinicznych Fazy 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT oraz DRIVE AHEAD) oraz z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dorawiryny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko	wysypka krostkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	hipofosfatemia
Rzadko	hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, bezsenność ¹
Niezbyt często	koszmary senne, depresja ² , lęk ³ , drażliwość, stan splątania, myśli samobójcze
Rzadko	agresja, omamy, zaburzenia adaptacyjne, zmiany nastroju, somnambulizm

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, zawroty głowy, senność
Niezbyt często	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, parestezje, hipertonia, niska jakość snu
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	duszność, przerost migdałków
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	nudności, biegunka, wzdęcia, ból brzucha ⁴ , wymioty
Niezbyt często	zaparcia, dyskomfort w jamie brzusznej ⁵ , rozdęcie brzucha, niestrawność, luźne stolce ⁶ , zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego ⁷
Rzadko	bolesne parcia na stolec
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka ⁸
Niezbyt często	świąd
Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, trądzik różowaty
Częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	bóle mięśni, bóle stawów
Rzadko	bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	ostre uszkodzenie nerek, zaburzenie czynności nerek, kamienie moczowe, kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	osłabienie, złe samopoczucie
Rzadko	ból w klatce piersiowej, dreszcze, ból, uczucie pragnienia
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁹
Niezbyt często	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Rzadko	zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi
¹ bezsenna obejmuje: bezsenność, trudności w zasypianiu i zaburzenia snu ² depresja obejmuje: depresję, nastrój depresyjny, ciężką depresję i utrzymujące się zaburzenia depresyjne ³ lęk obejmuje: lęk i uogólnione zaburzenia lękowe ⁴ ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej ⁵ dyskomfort w jamie brzusznej obejmuje: dyskomfort w jamie brzusznej i dolegliwości w nadbrzuszu ⁶ luźne stolce obejmują: luźne stolce i nieprawidłowe stolce ⁷ zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego obejmują: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i częste wypróżnienia ⁸ wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i pokrzywkę ⁹ zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i uszkodzenie komórek wątroby	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowanej złożonej terapii przeciwwirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCARs), takie jak martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. TEN), zgłaszano w związku ze schematami leczenia zawierającymi dorawirynę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dorawiryny jako składnika dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru oceniono u 45 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat zakażonych HIV-1, z supresją wirusologiczną lub wcześniej nieleczonych, w okresie do 48. Tygodnia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (IMPAACT 2014 (Protokół 027)). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest informacji dotyczących potencjalnych ostrych przedmiotowych i podmiotowych objawów przedawkowania dorawiryny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe działające ogólnoustrojowo, kod ATC: J05AG06

Mechanizm działania

Dorawiryna jest pirydynonowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1 i hamuje replikację wirusa HIV-1 w wyniku niekompetycyjnego zahamowania aktywności odwrotnej transkryptazy (ang. RT, reverse transcriptase) wirusa HIV-1. Dorawiryna nie hamuje ludzkich komórkowych polimeraz DNA α i β ani mitochondrialnej polimerazy DNA γ .

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

Wykazano, że w testach wykonywanych w obecności 100% normalnej surowicy ludzkiej z zastosowaniem komórek reporterowych MT4-GFP wartość EC_{50} dorawiryny wynosiła $12,0 \pm 4,4$ nM w stosunku do laboratoryjnych szczepów wirusa HIV-1 typu dzikiego. Wykazano przeciwwirusowe działanie dorawiryny wobec wielu podstawowych izolatów wirusa HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C,

D, G, H), przy czym wartość EC_{50} mieściła się w przedziale od 1,2 nM do 10,0 nM.

Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciwwirusowymi anty-HIV

Dorawiryna nie wykazywała antagonistycznego działania przeciwwirusowego w przypadku skojarzenia z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. NNRTI) delawirdyną, efawirenzem, etrawiryną, newirapiną lub rylpiwiryną; nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. NRTI) abakawirem, dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną, dizoproksylem tenofowiru lub zydowudyną; inhibitorami proteazy (ang. PI) darunawirem lub indynawirem; inhibitorem fuzji enfuwirtydem; antagonistą koreceptora CCR5 marawirokiem; lub inhibitorem transferu łańcucha integrazy raltegrawirem.

Oporność

W hodowli komórkowej

Szczepki odporne na dorawirynę wybrano w hodowli komórkowej, zaczynając od szczepów wirusa HIV-1 typu dzikiego o różnym pochodzeniu i różnych podtypach, a także szczepów wirusa HIV-1 opornych na NNRTI. Stwierdzono następujące nowo powstałe podstawienia aminokwasowe w RT: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L i Y318F. Podstawienia V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L oraz Y318F wiązały się z od 3,4- do 70-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na dorawirynę. Podstawienie Y318F w skojarzeniu z V106A, V106M, V108I lub F227C wiązało się z istotniejszym zmniejszeniem wrażliwości na dorawirynę niż w przypadku samego Y318F, które powodowało 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na dorawirynę. W badaniu *in vitro* nie wykazano selekcji częstych mutacji oporności na NNRTI (K103N, Y181C). Substytucja V106A (dająca około 19-krotną zmianę wrażliwości) pojawiła się jako początkowe podstawienie w wirusach podtypu B, a V106A lub M w wirusach podtypu A i C. Następnie oprócz substytucji V106 pojawiły się dodatkowo substytucje F227(L/C/V) lub L234I (podwójna mutacja dająca > 100-krotną zmianę wrażliwości).

W badaniach klinicznych

Osoby dorosłe wcześniej nieleczone

Badania 3 fazy, DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD prowadzone z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych (n = 747), w których następujące podstawienia NNRTI stanowiły jedno z kryteriów wykluczenia udziału w badaniu: 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.

Zauważono następujące nowe podstawienia powodujące oporność w podgrupie wyodrębnionej do analizy oporności (osoby, u których miano RNA HIV-1 przekraczało 400 kopii/ml w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego lub w momencie przedwczesnego przerwania udziału w badaniu i z dostępnymi danymi dotyczącymi oporności).

Tabela 3. Rozwój oporności do 96 Tygodnia w populacji ze zdefiniowanym w protokole niepowodzeniem wirusologicznym i populacji przedwcześnie przerywającej leczenie

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC(364)	EFV/TDF/FTC (364)
Uzyskanie wyniku genotypowania, n	15	18	32	33
Oporność genotypowa				
DOR lub grupa kontrolna (DRV lub EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Podstawa NRTI	2 [†]	0	6	5
tylko M184I/V	2	0	4	4
tylko K65R	0	0	1	0
K65R	0	0	1	1
*NRTI w grupie DOR: FTC/TDF (333) lub ABC/3TC (50); NRTI w grupie DRV+r: FTC/TDF (335) lub ABC/3TC (48) [†] Uczestnicy otrzymali FTC/TDF ABC = abakawir; FTC = emtrycytabina; DRV = darunawir; r = rytonawir				

Stwierdzono jedną lub większą liczbę następujących nowo powstałych podstawień w RT związanych z opornością na dorawirynę: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R oraz Y318Y/F.

Dorośli pacjenci z supresją wirusologiczną

Do badania DRIVE-SHIFT włączono pacjentów z supresją wirusologiczną (N=670) bez niepowodzenia leczenia w wywiadzie (patrz punkt Doświadczenie kliniczne). Udokumentowany brak oporności genotypowej (przed rozpoczęciem pierwszego leczenia) na dorawirynę, lamiwudynę i tenofowir stanowił część kryteriów włączenia do badania w przypadku pacjentów ze zmianą schematu leczenia opartego na inhibitorze proteazy lub inhibitorze integrazy. Do podstawień NNRTI stanowiących kryterium wykluczenia z udziału w badaniach należały te wymienione powyżej (badania DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), z wyjątkiem podstawień K103N, G190A i Y181C w RT (dozwolonych w badaniu DRIVE-SHIFT). Dokumentacja dotycząca genotypowania oporności przed leczeniem nie była wymagana w przypadku pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na NNRTI.

W badaniu DRIVE-SHIFT u żadnego z badanych nie rozwinęła się oporność genotypowa lub fenotypowa na DOR, 3TC lub TDF w trakcie początkowego leczenia DOR/3TC/TDF trwającego 48 Tygodni (natychmiastowa zmiana leczenia, N=447) lub 24 Tygodnie (opóźniona zmiana leczenia N=209). U jednego z pacjentów rozwinęła się mutacja M184M/I w RT i oporność fenotypowa na 3TC i FTC w trakcie leczenia zgodnie ze schematem wyjściowym. U żadnego z 24 pacjentów (11 z grupy z natychmiastową zmianą leczenia, 13 z grupy z opóźnioną zmianą leczenia) z mutacjami NNRTI stwierdzanymi wyjściowo (RT K103N, G190A lub Y181C) nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego przed upływem 48. Tygodnia lub w momencie przerwania leczenia.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym IMPAACT 2014 (Protokół 027) żaden uczestnik z supresją wirusologiczną na początku badania nie spełnił kryteriów wymaganych do analiz oporności. U jednego nieleczonego wcześniej uczestnika badania spełniającego określone w protokole kryteria niepowodzenia wirusologicznego (zdefiniowanego jako miano RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≥ 200 kopii/ml w 2 kolejnych oznaczeniach w 24. Tygodniu lub później) przeprowadzono ocenę pod kątem rozwoju oporności; nie wykryto pojawienia się genotypowej ani fenotypowej oporności na dorawirynę.

Oporność krzyżowa

Dorawirynę oceniano w ograniczonej grupie pacjentów z opornością na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); wszyscy pacjenci uzyskali supresję < 40 kopii/ml w 48. Tygodniu. Nie ustalono punktu krytycznego procesu osłabienia wrażliwości w wyniku różnych podstawień w NNRTI związanego ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej.

W ocenie przeprowadzanej w obecności 100% prawidłowej ludzkiej surowicy krwi wykazano mniejsze niż 3-krotne zmniejszenie wrażliwości na dorawirynę w przypadku laboratoryjnych szczepów wirusa HIV-1 posiadających często występujące mutacje związane z NNRTI w postaci podstawień K103N, Y181C lub K103N/Y181C w RT w porównaniu z wirusami typu dzikiego. W badaniach *in vitro* dorawiryna miała właściwość tłumienia następujących podstawień związanych z NNRTI: K103N, Y181C oraz G190A w stężeniach istotnych klinicznie.

Przeprowadzono ocenę zestawu 96 różnych izolatów klinicznych zawierających mutacje związane z NNRTI pod względem wrażliwości na dorawirynę w obecności 10% bydlęcej surowicy płodowej. Wykazano, że w przypadku izolatów klinicznych posiadających podstawienia Y188L lub V106 skojarzone z podstawieniami A98G, H221Y, P225H, F227C lub Y318F wrażliwość na dorawirynę jest ponad 100-krotnie zmniejszona. Inne podstawienia NNRTI powodowały 5-10-krotną zmianę wrażliwości (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Nie jest znane znaczenie kliniczne 5-10-krotnego zmniejszenia wrażliwości.

Wynikające z leczenia podstawienia związane z opornością na dorawirynę mogą powodować oporność krzyżową na efawirenz, ryłpiwirynę, newirapinę i etrawirynę. U 6 spośród 8 uczestników, u których w badaniach kluczowych stwierdzono wysoki stopień oporności na dorawirynę, wykazano oporność fenotypową na EFV i newirapinę, u 3 wykazano oporność na ryłpiwirynę, a u 3 wykazano częściową oporność na etrawirynę w teście Phenosense firmy Monogram.

Doświadczenie kliniczne

Osoby dorosłe wcześniej nieleczone

Skuteczność dorawiryny wykazano na podstawie analizy danych z 96 Tygodni zebranych w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach Fazy 3 z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD) u osób zakażonych wirusem HIV-1 niestosujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych (n = 1494). Informacje dotyczące podstawień związanych z wrażliwością na NNRTI stanowiących jedno z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniu podano w punkcie Oporność.

W badaniu DRIVE-FORWARD randomizowano 766 osób, które otrzymały przynajmniej 1 podawaną raz na dobę dawkę dorawiryny 100 mg lub darunawir + rytonawir 800 mg + 100 mg, każda ze skojarzeniem emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (FTC/TDF) lub abakawir/lamiwudyna (ABC/3TC) wybranym przez badacza. W punkcie początkowym badania mediana wieku uczestników wynosiła 33 lata (przedział od 18 do 69 lat), u 86% pacjentów liczba limfocytów T CD4⁺ przekraczała 200 komórek/mm³, 84% uczestników stanowili mężczyźni, 27% uczestników stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 4% stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, u 10% stwierdzono AIDS w wywiadzie, u 20% miano RNA HIV-1 przekraczało 100 000 kopii/ml, 13% otrzymywało skojarzenie ABC/3TC, a 87% otrzymywało skojarzenie FTC/TDF; te cechy były podobne we wszystkich grupach leczenia.

W badaniu DRIVE-AHEAD randomizowano 728 uczestników, którzy otrzymali przynajmniej 1 podawaną raz na dobę dawkę dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) lub efawirenz/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (EFV/FTC/TDF). W punkcie początkowym badania mediana wieku uczestników wynosiła 31 lat (przedział od 18 do 70 lat), 85% uczestników stanowili mężczyźni, 52% uczestników stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 3% stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, u 14% stwierdzono AIDS w wywiadzie, u 21% miano RNA HIV-1 przekraczało 100 000 kopii/ml, a u 12% pacjentów liczba limfocytów T CD4⁺ była mniejsza niż 200 komórek/mm³; te cechy były podobne we wszystkich grupach leczenia.

Wyniki uzyskane po 48 i 96 Tygodniach w badaniach DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD przedstawiono w Tabeli 4. Wykazano stałą skuteczność schematów leczenia opartych na dorawirynie niezależnie od cech demograficznych i wyjściowych czynników prognostycznych.

Tabela 4: Skuteczność odpowiedzi (< 40 kopii/ml, analiza typu Snapshot) w kluczowych badaniach

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. tydzień	83%	79%	84%	80%
Różnica (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. tydzień*	72% (N = 379)	64% (N = 376)	76% (N = 364)	73% (N = 364)
Różnica (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
Wynik leczenia po 48 Tygodniach (< 40 kopii/ml) w zależności od czynników wyjściowych				
Miano RNA HIV-1 (liczba kopii/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%)
Liczba limfocytów CD4 (liczba komórek/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%)
Terapia podstawowa NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	Nie dotyczy	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)	Nie dotyczy	
Podtyp wirusa				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
nie-B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
Średnia zmiana liczby kom. CD4 w porównaniu z liczbą wyjściową				
48. tydzień	193	186	198	188
96. tydzień	224	207	238	223

*Po 96 Tygodniach niektórzy pacjenci z brakującymi danymi dotyczącymi miana RNA HIV-1 zostali wykluczeni z analizy.

P007 było badaniem Fazy 2b przeprowadzonym z udziałem osób dorosłych zakażonych wirusem HIV-1, które nie stosowały wcześniej leków przeciwtretowirusowych (n = 340). W części I uczestników randomizowano do grupy otrzymującej w skojarzeniu z FTC/TDF dorawirynę w 1

z 4 dawek lub EFV. Po 24 Tygodniach u wszystkich uczestników randomizowanych do grupy otrzymującej dorawirynę dotychczasowy schemat leczenia zmieniono na (lub utrzymano) dorawirynę w dawce 100 mg. W części II dodatkowych uczestników randomizowano do grupy otrzymującej dorawirynę w dawce 100 mg lub EFV, w skojarzeniu z FTC/TDF. W obydwu częściach badania dorawirynę lub EFV podawano metodą ślepej próby, a skojarzenie FTC/TDF podawano metodą otwartej próby.

Tabela 5: Skuteczność odpowiedzi po 24 Tygodniach (analiza typu Snapshot)

	Dorawiryn a 25 mg (N=40) n (%)	Dorawiryn a 50 mg (N=43) n (%)	Dorawiryn a 100 mg (N=42) n (%)	Dorawiryn a 200 mg (N=41) n (%)	Efawiren z 600 mg (N=42) n (%)
Miano RNA HIV-1 < 40 kopii/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Różnica między schematami leczenia * (95% CI) †	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Średnia zmiana liczby komórek CD4 w porównaniu z wartością wyjściową (komórki/mm³) ‡	154	113	134	141	121
*Wartość dodatnia wskazuje na przewagę dorawiryny nad efawirenzem. †95% CI obliczono stosując metodę Miettinen i Nurminen z wagami proporcjonalnymi do wielkości każdej warstwy (RNA HBV-1 > 100 000 kopii/ml lub ≤ 100 000 kopii/ml w badaniach przesiewowych). ‡Sposoby postępowania w przypadku braku danych: metoda uwzględniająca odnotowane niepowodzenia (ang. OF, Observed Failure). W przypadku pacjentów, którzy zrezygnowali z przydzielonego leczenia z powodu braku skuteczności, przeniesiono dane dotyczące wyjściowej liczby komórek CD4. Uwaga: Dorawirynę i efawirenz zastosowano w skojarzeniu z emtrycyabiną/dizoproksyłu tenofowirem (FTC/TDF).					

Dorośli pacjenci z supresją wirusologiczną

Skuteczność zmiany z wyjściowego schematu obejmującego dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem, lub elwitegrawirem wzmocnionym kobicystatem, bądź NNRTI na DOR/3TC/TDF oceniano w badaniu z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby (DRIVE-SHIFT) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 z supresją wirusologiczną. U pacjentów musiała występować supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 < 40 kopii/ml) podczas stosowania wyjściowego schematu leczenia co najmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania, bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, oraz udokumentowany brak podstawień w RT nadających oporność na dorawirynę, lamiwudynę i tenofowir (patrz punkt Oporność). Pacjentów losowo przydzielono do grupy ze zmianą na DOR/3TC/TDF w punkcie wyjściowym (n=447, grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub do grupy stosującej wyjściowy schemat leczenia aż do 24. Tygodnia, kiedy zmieniono je na DOR/3TC/TDF (n=223, grupa z opóźnioną zmianą leczenia). Na początku badania mediana wieku uczestników badania wynosiła 43 lata, 16% stanowiły kobiety, a 24% stanowiły osoby rasy innej niż biała.

W badaniu DRIVE-SHIFT wykazano, że natychmiastowa zmiana na DOR/3TC/TDF była równoważna w 48. Tygodniu w porównaniu z kontynuacją wyjściowego schematu leczenia w 24. Tygodniu na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1 < 40 kopii/ml. Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 6. Spójne wyniki zaobserwowano podczas porównania w 24. Tygodniu w każdej leczzonej grupie.

Tabela 6: Skuteczność odpowiedzi (analiza typu Snapshot) w badaniu DRIVE-SHIFT.

Parametr	DOR/3TC/TDF Grupa z natychmiastową zmianą leczenia, raz na dobę Tydzień 48. N=447	Grupa z opóźnioną zmianą leczenia, wyjściowy schemat leczenia Tydzień 24. N=223
RNA HIV-1 < 40 kopii/ml	90%	93%
Różnica między grupą z natychmiastową zmianą leczenia a grupą z opóźnioną zmianą leczenia (95% CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 < 40 kopii/ml w zależności od otrzymanego wyjściowo schematu leczenia		
Inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Elwitegrawir wzmocniony kobicystatem	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 < 40 kopii/ml w zależności od wyjściowej liczby limfocytów T CD4 ⁺ (liczba komórek/mm ³)		
< 200 komórek/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 komórek/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
RNA HIV-1 ≥ 40 kopii/ml [†]	3%	4%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym	8%	3%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub zgonu [‡]	3%	0
Przerwanie udziału w badaniu z innych powodów [§]	4%	3%
Uczestniczący w badaniu, ale brak danych w przedziale czasowym	0	0
*95% CI dla różnicy w skuteczności leczenia obliczono za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela. [†]Obejmuje pacjentów, u których przerwano podawanie badanego leczenia lub którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu przed 48. Tygodniem (grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub przed 24. Tygodniem (grupa z opóźnioną zmianą leczenia) z powodu braku lub utraty skuteczności oraz pacjentów z RNA HIV-1 ≥ 40 kopii/ml w 48. Tygodniu (grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub 24. Tygodniu (grupa z opóźnioną zmianą leczenia). [‡]Obejmuje pacjentów, u których przerwano podawanie badanego leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub zgonu, jeżeli w związku z tym nie uzyskano danych wirusologicznych podczas leczenia w określonym czasie. [§]Do innych przyczyn należą: uczestnicy utraceni z obserwacji, nieprzestrzeganie zaleceń związanych z badanym leczeniem, decyzja lekarza, odstąpienie od protokołu, wycofanie się uczestnika. Wyjściowy schemat leczenia = inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem (w szczególności atazanawir, darunawir lub lopinawir) bądź elwitegrawir wzmocniony kobicystatem lub NNRTI (w szczególności efawirenz, newirapina lub rylpiwiryna), przy czym każdy z nich podawano z dwoma NRTI.		

Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W łącznej analizie zestawionych danych z dwóch badań prowadzonych z udziałem dotychczas

nieleczonych pacjentów (P007 i DRIVE-AHEAD) wykazano, że statystycznie istotnie mniejszy odsetek uczestników przerwał leczenie przed upływem 48 Tygodni z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach leczonych dorawiryną w dawce 100 mg (2,8%) niż we wszystkich grupach leczonych EFV (6,1%) (różnica między schematami leczenia -3,4%; wartość p 0,012).

Dzieci i młodzież

Skuteczność dorawiryny w skojarzeniu z lamiwudyną i dizoproksylem tenofowiru (DOR/3TC/TDF) oceniono w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z jedną grupą terapeutyczną u dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 12 do poniżej 18 lat (IMPAACT 2014 (Protokół 027)).

Na początku badania, mediana wieku uczestników wynosiła 15 lat (zakres: 12 do 17), 58% pacjentów stanowiły dziewczęta, 78% stanowiły osoby rasy żółtej, 22% stanowiły osoby rasy czarnej, a mediana liczby limfocytów T CD4+ wynosiła 713 komórek na mm³ (zakres: 84 do 1397). Po zmianie leczenia na skojarzenie DOR/3TC/TDF u 95% (41/43) pacjentów z supresją wirusologiczną supresja (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) utrzymywała się w 24. Tygodniu, a u 93% (40/43) supresja (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) utrzymywała się w 48. Tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dorawiryny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1). Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badania farmakokinetyki dorawiryny u osób zdrowych i u osób zakażonych wirusem HIV-1. Farmakokinetyka dorawiryny jest podobna u osób zdrowych i zakażonych wirusem HIV-1. W przypadku podawania raz na dobę, stan stacjonarny osiągnęto na ogół przed upływem 2 dni, przy czym współczynnik kumulacji wynosił od 1,2 do 1,4 dla AUC₀₋₂₄, C_{max} i C₂₄. Poniżej przedstawiono farmakokinetykę dorawiryny w stanie stacjonarnym po podaniu 100 mg raz na dobę u osób zakażonych wirusem HIV-1, określoną na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Parametr GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/mL
Dorawiryna 100 mg raz na dobę	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: średnia geometryczna, %CV: geometryczny współczynnik zmienności			

Maksymalna wartość stężenia w osoczu osiągana jest 2 godziny po podaniu doustnym. Szacunkowa wartość bezwzględnej biodostępności dorawiryny w tabletkach 100 mg wynosi około 64%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie jednej tabletki dorawiryny z posiłkiem bogatotłuszczowym u zdrowych osób spowodowało zwiększenie wartości AUC i C₂₄ dorawiryny odpowiednio o 16% i 36%, natomiast wartość C_{max} nie zmieniła się istotnie.

Dystrybucja

Na podstawie danych dotyczących podawania w mikrodawce we wstrzyknięciu dożylnym ustalono, że objętość dystrybucji dorawiryny wynosi 60,5 l. Dorawiryna wiąże się z białkami osocza w około 76%.

Metabolizm

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że dorawiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A.

Eliminacja

Okres półtrwania dorawiryny w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 15 godzin. Dorawiryna usuwana jest z organizmu głównie w mechanizmie metabolizmu oksydacyjnego zależnego od CYP3A4. W eliminacji dorawiryny pewien udział może mieć wydalanie produktu leczniczego w niezmienionej postaci z żółcią, ale przewiduje się, że ta droga eliminacji nie jest istotna. Wydalanie produktu leczniczego w niezmienionej postaci z moczem ma drugorzędne znaczenie.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie dorawiryny przez nerki z moczem ma drugorzędne znaczenie. W badaniu, w którym porównywano dane 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i 8 osób bez zaburzeń czynności nerek, ekspozycja na dorawirynę po podaniu pojedynczej dawki była o 31% większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono osoby z wartością CrCl wynoszącą pomiędzy 17 i 317 ml/min., czynność nerek nie miała znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę dorawiryny. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest wymagana. Nie przeprowadzono badań dorawiryny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dorawiryna jest metabolizowana i usuwana głównie przez wątrobę. W badaniu, w którym porównywano dane 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B według klasyfikacji Child-Pugh, głównie z powodu encefalopatii i wodobrzusza) i 8 osób bez zaburzeń czynności wątroby, nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny. Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dorawiryny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Średnia ekspozycja na dorawirynę była podobna u 54 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg, które otrzymywały dorawirynę lub skojarzenie dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru w badaniu IMPAACT 2014 (Protokół 027), w stosunku do ekspozycji u dorosłych po podaniu dorawiryny lub skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru (Tabela 7).

Tabela 7: Farmakokinetyka dorawiryny w stanie stacjonarnym po podaniu dorawiryny lub skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru u dzieci i młodzieży zakażonych HIV w wieku od 12 do poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 35 kg

Parametr*	Dorawiryna [†]
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)

*Podany jako średnia geometryczna (%CV: geometryczny współczynnik zmienności)
[†]Z analiz PK populacyjnej (n = 54)
 Objasnienie skrótów: AUC (ang. area under the time concentration curve) = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; C_{max} = stężenie maksymalne; C₂₄ = stężenie po 24 godzinach

Pacjenci w podeszłym wieku

Pomimo, że włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat i starszych (n=36), w badaniu Fazy 1 ani w analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny u osób w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z osobami w wieku poniżej 65 lat. Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku.

Płeć

Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej u osób zdrowych i zakażonych wirusem HIV-1 nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny związanych z rasą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Przeprowadzono badania rozrodczości u szczurów i królików z zastosowaniem dorawiryny podawanej doustnie przy narażeniu około 9-krotnie (szczury) oraz 8-krotnie (króliki) większym niż narażenie występujące po podaniu dawki zalecanej u ludzi (ang. RHD, recommended human dose), przy czym nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu (szczury i króliki) ani na rozwój potomstwa przed i po urodzeniu (szczury). W badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów i królików wykazano, że dorawiryna przenika przez łożysko do organizmu płodu, przy czym stężenie dorawiryny w osoczu płodów stanowiło maksymalnie 40% (króliki) i 52% (szczury) stężenia odnotowanego u matek w 20. dniu ciąży.

Po podaniu doustnym dorawiryna była wydzielana do mleka samic szczurów w okresie laktacji, a jej stężenie w mleku było około 1,5-krotnie większe niż stężenie w osoczu matek.

Właściwości rakotwórcze

W długoterminowych badaniach dotyczących właściwości rakotwórczych dorawiryny po podaniu doustnym u myszy i szczurów nie wykazano potencjalnego działania rakotwórczego przy szacowanym narażeniu maksymalnie 6-krotnie (myszy) i 7-krotnie (szczury) większym niż narażenie występujące po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

Właściwości mutagenne

Wykazano brak genotoksycznego działania dorawiryny w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

Zaburzenia płodności

Nie wykazano wpływu na płodność, zdolność kojarzenia się w pary ani wczesną fazę rozwoju zarodkowego po podaniu dorawiryny u szczurów przy ekspozycji maksymalnie 7-krotnie większej niż ekspozycja występująca po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa (E468)
Octano-bursztynian hypromelozy
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba (E903)
Hypromeloza (E464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
Po pierwszym otwarciu butelki należy zużyć w ciągu 35 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej i szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią. Nie usuwać środka osuszającego. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde pudełko zawiera butelkę z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. HDPE, high density polyethylene) z zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierającą środek osuszający w postaci żelu krzemionkowego.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych
- 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 lipca 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

HOLANDIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pifeltro 100 mg tabletki powlekane
dorawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dorawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne. Połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pifeltro

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pifeltro 100 mg tabletki powlekane
dorawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dorawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1332/001

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pifeltro 100 mg tabletki powlekane dorawiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pifeltro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pifeltro
3. Jak przyjmować lek Pifeltro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pifeltro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pifeltro i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Pifeltro

Lek Pifeltro stosowany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. HIV, human immunodeficiency virus). Należy on do grupy leków zwanych „lekami przeciwretrowirusowymi”.

Lek Pifeltro zawiera substancję czynną dorawirynę, czyli nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor).

W jakim celu stosuje się lek Pifeltro

Lek Pifeltro stosowany jest w leczeniu zakażenia wirusem HIV u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 35 kg. HIV jest wirusem, który prowadzi do wystąpienia zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. AIDS, acquired immune deficiency syndrome). Nie należy przyjmować leku Pifeltro, jeżeli lekarz stwierdził, że wirus powodujący zakażenie jest odporny na dorawirynę.

Lek Pifeltro musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV.

Jak działa lek Pifeltro

Działanie leku Pifeltro stosowanego w skojarzeniu z innymi lekami polega na hamowaniu namnażania się wirusa HIV w organizmie pacjenta. Dzięki temu dochodzi do:

- zmniejszania ilości wirusa HIV we krwi (nazywanego „mianem wirusa”)
- zwiększania liczby krwinek białych nazywanych limfocytami T CD4⁺. Dzięki temu można wzmocnić układ odpornościowy. Może to ograniczyć ryzyko wczesnego zgonu lub rozwoju zakażeń, które są wynikiem osłabienia układu odpornościowego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pifeltro

Kiedy nie przyjmować leku Pifeltro

- jeśli pacjent ma uczulenie na dorawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku

- (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:
 - karbamazepinę, okskarbazepinę, fenobarbital, fenytoinę (leki stosowane w napadach drgawkowych)
 - ryfampicynę, ryfapentynę (leki stosowane w gruźlicy)
 - ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*, produkt ziołowy stosowany w depresji i zaburzeniach lękowych) lub produkty je zawierające
 - mitotan (lek stosowany w leczeniu nowotworów)
 - enzalutamid (lek stosowany w leczeniu raka gruczołu krokowego)
 - lumakaftor (lek stosowany w leczeniu mukowiscydozy)

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy przyjmować leku Pifeltro. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Pifeltro należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Patrz także punkt „Lek Pifeltro a inne leki”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pifeltro należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ciężkie reakcje skórne

W związku z leczeniem lekiem Pifeltro zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Należy przerwać stosowanie leku Pifeltro i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4.

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

Może wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania jakiegokolwiek leku przeciwko HIV, w tym tego leku. Układ odpornościowy może się wzmocnić i zacząć zwalczać zakażenia, które były utajone w organizmie przez długi czas. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwko wirusowi HIV wystąpią jakiekolwiek nowe objawy.

Po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg. Nie przeprowadzono jeszcze badań dotyczących stosowania leku Pifeltro u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg.

Lek Pifeltro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, ponieważ inne leki mogą wpływać na działanie leku Pifeltro, a także lek Pifeltro może wpływać na sposób działania niektórych innych leków.

Leku Pifeltro nie wolno stosować z niektórymi lekami. Ich wykaz podano w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku Pifeltro”.

Należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania następujących leków z lekiem Pifeltro, ponieważ może zajść konieczność zmiany dawki przyjmowanych leków:

- bozentan (lek stosowany w leczeniu choroby płuc)
- dabrafenib (lek stosowany w leczeniu raka skóry)

- lezynurad (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)
- modafinil (lek stosowany w leczeniu nadmiernej senności)
- nafcylina (lek stosowany w leczeniu pewnych zakażeń bakteryjnych)
- ryfabutyna (lek stosowany w leczeniu pewnych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica)
- telotristat etylu (lek stosowany w leczeniu biegunki u osób z zespołem rakowiaka)
- tiorydazyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia)

Jeśli lekarz zdecyduje, że należy przyjmować te leki z lekiem Pifeltro, należy przyjmować jedną tabletkę dorawiryny dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin).

W przypadku przyjmowania następujących leków z lekiem Pifeltro lekarz może sprawdzić stężenie leku we krwi lub monitorować działania niepożądane:

- syrolimus (lek stosowany w celu kontroli odpowiedzi układu odpornościowego organizmu po przeszczepie)
- takrolimus (lek stosowany w celu kontroli odpowiedzi układu odpornościowego organizmu po przeszczepie)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem o zagrożeniach i korzyściach związanych z przyjmowaniem leku Pifeltro. Najlepiej jest unikać stosowania tego leku w okresie ciąży. Wynika to z faktu, że lek nie był badany u kobiet w ciąży i nie wiadomo, czy nie zaszkodzi dziecku kiedy kobieta jest w ciąży.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli po przyjęciu tego leku występują zmęczenie, zawroty głowy lub senność należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

Tabletki leku Pifeltro zawierają laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję laktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Pifeltro

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Ten lek musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV.

Jakie dawki leku należy przyjmować

Zalecana dawka to 1 tabletkę raz na dobę. W przypadku przyjmowania niektórych leków lekarz może potrzebować zmienić dawkę dorawiryny przyjmowanej przez pacjenta. Patrz punkt z wykazem leków „Lek Pifeltro a inne leki”.

Przyjmowanie tego leku

- Należy połknąć tabletkę w całości (nie kruszyć i nie żuć).
- Ten lek można przyjmować z jedzeniem lub pomiędzy posiłkami.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pifeltro

Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana. W razie przypadkowego przyjęcia większej

dawki należy zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Pominięcie przyjęcia leku Pifeltro

- Ważne jest, aby nie przegapić ani nie pomijać dawek tego leku.
- W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie najszybciej. Jeśli jednak termin przyjęcia następnej dawki wypada w ciągu najbliższych 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Następnie lek należy przyjmować jak poprzednio.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie przyjmowania leku Pifeltro

Nie należy przerywać stosowania tego leku. Przed wyczerpaniem zapasu leku należy odnowić receptę lub zgłosić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów należy przerwać stosowanie leku Pifeltro i natychmiast zgłosić się do lekarza: czerwonawe, niewypukłe, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowi, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka). Częstość występowania tych reakcji nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10:

- nietypowe sny, problemy z zasypianiem (bezsenna)
- ból głowy, zawroty głowy, senność
- nudności, biegunka, ból brzucha, wymioty, wiatry (wzdęcia)
- wysypka
- uczucie zmęczenia

Wyniki badań krwi mogą również wykazać:

- zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (AlAT)

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100:

- koszmary senne, depresja, lęk, drażliwość, splątanie, myśli samobójcze
- trudności z koncentracją, problemy z pamięcią, mrowienie rąk i stóp, sztywność mięśni, niska jakość snu
- wysokie ciśnienie krwi
- zaparcia, dyskomfort w obrębie żołądka, uczucie puchnięcia i rozpierania żołądka (rozdęcie brzucha), niestrawność, luźne stolce, skurcze żołądka
- świąd
- ból mięśni, ból stawów
- uczucie osłabienia, ogólne złe samopoczucie

Wyniki badań krwi mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforu

- zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (AspAT)
- zwiększenie aktywności lipazy
- zwiększenie aktywności amylazy
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Rzadko: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000:

- agresja, omamy, trudności w przystosowaniu się do zmian, zmiany nastroju, lunatykowanie
- trudności z oddychaniem, powiększone migdałki
- uczucie niepełnego wypróżnienia
- alergiczne zapalenie skóry, zaczerwienienie na policzkach, nosie, podbródku lub czole, obecność guzków lub pryszczycy na twarzy
- uszkodzenie nerek, problemy z nerkami, kamienie nerkowe
- ból w klatce piersiowej, uczucie zimna, ból, pragnienie

Wyniki badań krwi mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia magnezu
- zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- ból brzucha spowodowany przez zapalenie wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pifeltro

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po: EXP. Lek należy zużyć w ciągu 35 dni po pierwszym otwarciu butelki.
- W butelce znajduje się środek osuszający chroniący tabletki przed wilgocią. Środek osuszający należy pozostawić w butelce i nie wyrzucać, dopóki cały zapas leku nie zostanie zużyty.
- Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pifeltro

- Substancją czynną leku jest dorawiryna w dawce 100 mg.
- Pozostałe składniki to: kroskarmeloza sodowa E468; octano-bursztynian hypromelozy; laktoza jednowodna; magnezu stearynian E470b; celuloza mikrokrystaliczna E460; oraz krzemionka koloidalna bezwodna E551. Tabletki są powlekane otoczką zawierającą następujące substancje pomocnicze: воск Carnauba E903; hypromeloza E464; laktoza jednowodna; tytanu dwutlenek E171; i triacetynę E1518.

Jak wygląda lek Pifeltro i co zawiera opakowanie

Lek Pifeltro dostępny jest w postaci białej, owalnej tabletki powlekanej z wytłoczonym logotypem spółki i liczbą 700 po jednej stronie, i gładka po drugiej stronie.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych
- 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.