

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pifeltro 100 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg dorawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała, owalna tabletki 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 zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (ang. HIV-1, human immunodeficiency virus), 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 inhibitor) (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 tabletki 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 z krańcową 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 dorawiryny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. 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 (CYP)3A 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
- lumakaftor

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż dowiedziono, że skuteczna supresja wirusa dzięki zastosowaniu terapii przeciwretrowirusowej znacząco zmniejsza ryzyko przeniesienia wirusa HIV-1 drogą płciową, nie można wykluczyć szczątkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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.

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, 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 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.
omeprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Inhibitory konwertazy angiotensyny		

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
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		
nafcylina	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.
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		

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
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.
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).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
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 ittrakonazol 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).
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C		

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
elbazwir + grazoprewir (50 mg elbazwiru QD + 200 mg grazoprewiru QD, dorawiryna 100 mg QD)	<p>↑ 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)</p> <p>↔ elbazwir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazoprewir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
ledipaswir + sofosbuwir (90 mg ledipaswiru SD + 400 mg sofosbuwiru SD, dorawiryna 100 mg SD)	<p>↑ dorawiryna AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipaswir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuwir 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>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
sofosbuwir/welpataswir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
sofosbuwir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
daklataswir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna</p>	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		
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 przeciwbólne		
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).

Ze względu na możliwość przeniesienia wirusa HIV-1 i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią należy poinstruować matki, aby nie karmiły piersią, jeśli przyjmują produkt leczniczy Pifeltro.

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 może wywierać 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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi uważanymi za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem dorawiryny były nudności (6%) i ból głowy (5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, w przypadku których podejrzewa się związek (co najmniej możliwy) z leczeniem, 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 $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

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

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

Częstość występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, hipertonia, parestezje, niska jakość snu
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, przerost migdałków
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	nudności, biegunka, ból brzucha ³ , wymioty
Niezbyt często	zaparcia, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej ⁴ , rozdęcie brzucha, niestrawność, luźne stolce ⁵ , zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego ⁶ , bolesne parcia na stolec
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka ⁷
Niezbyt często	świąd, alergiczne zapalenie skóry, trądzik różowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	ostre uszkodzenie nerek, zaburzenie czynności nerek, kamienie moczowe, kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dreszcze, ból, uczucie pragnienia
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi

¹depresja obejmuje: depresję, nastrój depresyjny, ciężką depresję i utrzymujące się zaburzenia depresyjne
²lęk obejmuje: lęk i uogólnione zaburzenia lękowe
³ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej
⁴dyskomfort w jamie brzusznej obejmuje: dyskomfort w jamie brzusznej i dolegliwości w nadbrzuszu
⁵luźne stolce obejmują: luźne stolce i nieprawidłowe stolce
⁶zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego obejmują: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i częste wypróżnienia
⁷wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i pokrzywkę

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 (RT) 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 raltegravirem.

Oporność

W hodowli komórkowej

Szczepy 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, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, Y318F. 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 pojawiła się dodatkowo substytucja F227(L/C/V) lub L234I (podwójna mutacja dająca > 100-krotną zmianę wrażliwości).

W badaniach klinicznych

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 przedwczesnego przerwania udziału w badaniu i z dostępnymi danymi dotyczącymi oporności).

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR (383) + NRTI*	DRV+r (383) + NRTI*	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
uzyskanie wyniku genotypowania, n	9	10	22	23
RAM DOR/grupa kontrolna, n	1/9 (DOR)	0/10 (DRV)	6/22 (DOR)	12/23 (EFV)
Mutacja NRTI, n	1**/9	0/10	6/22	5/23

*NRTI w grupie DOR: FTC/TDF (333) lub ABC/3TC (50); NRTI w grupie DRV+r: FTC/TDF (335) lub ABC/3TC (48)
**Uczestnik otrzymał FTC/TDF
ABC = abakawir; FTC = emtrycytabina; DRV = darunawir; r = rytonawir; RAM = mutacja związana z opornością

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

Abakawir, lamiwudyna, emtrycytabina lub dizoproksyl tenofoviru

W ramach zbiorczej analizy danych dotyczących pacjentów wcześniej nieprzyjmujących leków przeciwretrowirusowych, którzy otrzymywali dorawirybę i inne NRTI (abakawir, lamiwudynę, emtrycytabinę lub dizoproksyl tenofoviru), przeprowadzono analizę genotypową izolatów wirusa HIV-1 wyodrębnionych w osoczu wszystkich uczestników, u których miano RNA HIV-1 przekraczało 400 kopii/ml w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego, w 48. tygodniu lub w chwili przedwczesnego przerwania przyjmowania badanego leku. Oporność genotypową rozwinęła się u 8 uczestników. Podstawienia związane z opornością dotyczyły RT i były następujące: M41L (n=1), K65R (n=2) oraz M184V/I (n=5).

Oporność krzyżowa

Dorawirybę 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 dorawirybę 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* dorawirybina 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, ryłpiwiryne, newirapinę i etrawirynę. U 6 spośród 7 uczestników, u których w badaniach kluczowych stwierdzono wysoki stopień oporności na dorawirynę, wykazano oporność fenotypową na EFV i newirapinę, u 3 wykazano oporność na ryłpiwiryne, a u 2 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%

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
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 FDA typu Snapshot)

	Dorawiry n a 25 mg (N=40) n (%)	Dorawiry n a 50 mg (N=43) n (%)	Dorawiry n a 100 mg (N=42) n (%)	Dorawiry n 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 dorawiry nad efawirenem. ††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: Dorawiryne i efawirenz zastosowano w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoproksylenem tenofowirem (FTC/TDF).					

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dorawiry w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1), zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. PIP, Paediatric Investigation Plan) w dopuszczonym wskazaniu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badania farmakokinetyki dorawiry u osób zdrowych i u osób zakażonych wirusem HIV-1. Farmakokinetyka dorawiry 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 dorawiry 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 μM hr	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Dorawiry 100 mg raz na dobę	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

GM: średnia geometryczna, %CV: geometryczny współczynnik zmienności

Maksymalna wartość stężenia w osoczu osiągnięta 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 C_{24} 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 z krańcową 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).

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, 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 trwałości

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 (HDPE) 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:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://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

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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 tabletki 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

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 tabletki 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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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 jakiegokolwiek 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 osób w wieku 18 lat i starszych. 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.

Przenoszenie wirusa HIV na inne osoby

Wirus HIV rozprzestrzenia się poprzez krew oraz przez kontakt seksualny z osobą zakażoną wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania leku Pifeltro, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Należy omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

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 jakiegokolwiek nowe objawy.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku komukolwiek w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono jeszcze badań dotyczących stosowania leku Pifeltro u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek Pifeltro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence 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.

Kobiety zarażone wirusem HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia wirusa HIV na dziecko przez pokarm. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy, zmęczenie 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.

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

- nietypowe sny, problemy z zasypianiem (bezsenna noc), koszmary senne, depresja
- ból głowy, zawroty głowy, senność
- nudności, biegunka, ból brzucha, wymioty
- wysypka
- uczucie zmęczenia

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

- lęk, drażliwość, agresja, omamy, trudności w przystosowaniu się do zmian, splątanie, zmiany nastroju, lunatykowanie, myśli samobójcze
- trudności z koncentracją, problemy z pamięcią, sztywność mięśni, mrowienie rąk i stóp, niska jakość snu
- wysokie ciśnienie krwi
- trudności w oddychaniu, powiększone migdałki
- zaparcia, wiatry (wzdęcia), dyskomfort w obrębie żołądka, uczucie puchnięcia i rozpierania żołądka (rozdęcie brzucha), niestrawność, luźne stolce, skurcze żołądka, uczucie niepełnego wypróżnienia
- świąd, alergiczne zapalenie skóry, zaczerwienienie na policzkach, nosie, podbródku lub czole, obecność guzków lub pryszczki na twarzy
- ból mięśni, ból stawów
- uszkodzenie nerek, problemy z nerkami, kamienie nerkowe
- uczucie osłabienia, ból w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie, uczucie zimna, ból, pragnienie

Wyniki badań krwi mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia magnezu
- zmniejszenie stężenia fosforu
- zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)
- zwiększenie aktywności lipazy
- zwiększenie aktywności amylazy

- zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

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