

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 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), 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 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.

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
- lumakافتor

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.

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 skąpopobjawowe 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 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 ryfabutyne 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		
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.

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

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
Leki przeciwprątkowe		
ryfampicyna w dawce pojedynczej (600 mg SD, dorawiryna 100 mg SD) ryfampicyna w dawkach wielokrotnych (600 mg QD, 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) ↓ 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)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
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).
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 itronazol pozakonazol worykonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A4)	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
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		
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) C ₂₄ 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) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprewir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	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
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.
ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir+/-rytonawir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A ze względu na rytonawir)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
dasabuwir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
glekaprewir, pibrentaswir	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)</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
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.
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.

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

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

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średniej geometrycznej (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z dorawiryną
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.
kobicystat	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ dorawiryna (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
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 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 (4%) i ból głowy (3%).

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	
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
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

Częstość występowania	Działania niepożądane
Rzadko	bolesne parcia na stolec
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka ⁸
Niezbyt często	świąd
Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, trądzik różowaty
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 bezsenność 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	

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).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

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 ryłpiwiryną; 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

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, 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 oraz 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 pojawiła się dodatkowo substytucja 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 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 + M184I/V	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 dorawiryne: 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 dorawiryne, 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, ryliwiryne, 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 ryliwiryne, 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 dorawiryne/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%)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
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 przeciwwirusowych (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 emtrycytabiną/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 zmiianą leczenia, raz na dobę Tydzień 48. N=447	Grupa z opóźnioną zmiianą leczenia, wyjściowy schemat leczenia Tydzień 24. N=223
RNA HIV-1 < 40 kopii/ml	90%	93%
Różnica między grupą z natychmiastową zmiianą leczenia a grupą z opóźnioną zmiianą 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/mm³)		
< 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 leku lub które przedwcześnie zakończyły udział w badaniu przed 48. tygodniem (grupa z natychmiastową zmiianą leczenia) lub przed 24. tygodniem (grupa z opóźnioną zmiianą leczenia) z powodu braku lub utraty skuteczności oraz pacjentów z RNA HIV-1 ≥ 40 kopii/ml w 48. tygodniu (grupa z natychmiastową zmiianą leczenia) lub 24. tygodniu (grupa z opóźnioną zmiianą 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 lekiem, decyzja lekarza, odstępstwo od protokołu, wycofanie się uczestnika.		
Wyjściowy schemat leczenia = inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem (w szczególności		

atazanawir, darunawir lub lopinawir) bądź elwitegrawir wzmocniony kobicytatem 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), 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 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 osiągnęta 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 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)
Objaśnienie skrótów: AUC (ang. area under the time concentration curve) = pole pod krzywą zależności stężenia

Pacjenci w podeszłym wieku

Pomimo, że włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat i starszych (n=36), w badaniu Fazy I 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 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 (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.

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

30/09/2022

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