

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Pifeltro 100 mg potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 222 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá, oválná tableta o rozměrech 19,00 mm x 9,50 mm, s vyraženým firemním logem a 700 na jedné straně a hladká na straně druhé.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Pifeltro je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) bez prokázané předchozí či současné rezistence na léčiva ze třídy nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) (viz body 4.4 a 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Doporučená dávka je jedna 100mg tableta užívaná perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

#### *Úprava dávky*

Pokud je přípravek Pifeltro podáván současně s rifabutinem, užívá se jedna 100mg tableta přípravku Pifeltro dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin) (viz bod 4.5).

Současné podávání doravirinu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno, ale předpokládá se pokles koncentrací doravirinu. Pokud se současně podává s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. dabrafenibem, lesinuradem, bosentanem, thioridazinem, nafcilinem, modafinilem, ethyl-telotristátem) nelze vyhnout, může být užitá 100mg tableta přípravku Pifeltro dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).

#### *Vynechaná dávka*

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Pifeltro do 12 hodin od doby, kdy ji obvykle užívá, má ji užít, jakmile to bude možné a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže pacient dávku

přípravku Pifeltro vynechá a uplynulo více než 12 hodin, zapomenutou dávku nemá užívat a místo toho má užít další dávku v obvyklou dobu. Pacient nemá užít 2 dávky najednou.

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování doravirinu (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky doravirinu nutná. U pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin a u pacientů na dialýze nebyl doravirin studován (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou (třída A dle Child-Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Child-Pugh) poruchou funkce jater není úprava dávky doravirinu nutná. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Child-Pugh) nebyl doravirin studován. Není známo, zda se expozice doravirinu u pacientů se těžkou poruchou funkce jater nezvýší. Proto se doporučuje opatrnost při podávání doravirinu pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Pifeltro u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Pifeltro se musí užívat perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla a polyká se celý (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymového systému cytochromu P450 CYP3A, je kontraindikováno, protože se předpokládá, že dojde k významnému poklesu plasmatických koncentrací doravirinu, což může účinnost přípravku Pifeltro snížit (viz body 4.4 a 4.5). Mezi tyto léčivé přípravky patří následující, výčet tím však není omezen:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Substituce NNRTI a používání doravirinu

Doravirin nebyl hodnocen u pacientů s předchozím virologickým selháním jiné antiretrovirové terapie. Mutace asociované s NNRTI zjištěné při screeningu byly součástí vylučovacích kritérií ve studiích fáze 2b/3. Hraniční hodnota pro sníženou citlivost, k níž došlo různými substitucemi v NNRTI a jenž je spojena se snížením klinické účinnosti, nebyla stanovena (viz bod 5.1). Není k dispozici dostatečný klinický důkaz, který by podpořil používání u pacientů infikovaných HIV-1 se známkami rezistence k NNRTI.

### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou léčivými přípravky obsahujícími doravirin hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.8). V okamžiku předepsání léčby mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba léčbu doravirinem okamžitě ukončit a podle potřeby zvážit alternativní léčbu. Klinický stav pacienta má být pečlivě sledován a má být zahájena odpovídající léčba. Pokud se u pacienta při užívání doravirinu rozvinula závažná reakce jako je TEN, nesmí být u tohoto pacienta léčba doravirinem nikdy znovu zahájena.

#### Použití s induktory CYP3A

Při předepisování doravirinu s léčivými přípravky, které mohou snížit expozici doravirinu je nutná opatrnost (viz body 4.3 a 4.5).

#### Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií byl hlášen syndrom imunitní reaktivace. Během počáteční fáze kombinované antiretrovirové léčby se může u pacientů, jejichž imunitní systém reaguje, vyvinout zánětlivá odpověď na neaktivní nebo reziduální oportunní infekce (jako jsou infekce bakterií *Mycobacterium avium*, cytomegalovirová infekce, pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* [PCP] nebo tuberkulóza), což si může vyžádat další vyšetření a léčbu.

Při imunitní reaktivaci byl rovněž hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba, autoimunitní hepatitida, polymyozitida a Guillainův-Barrého syndrom); doba propuknutí je však variabilnější a k výskytu může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

#### Laktóza

Tablety obsahují monohydrát laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vliv jiných léčivých přípravků na doravirin

Doravirin je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A, přičemž se předpokládá, že léčivé přípravky, které CYP3A indukují nebo inhibují, budou mít vliv na clearance doravirinu (viz bod 5.2). Doravirin se nemá podávat současně s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A, protože se předpokládá, že dojde k významným poklesům plasmatických koncentrací doravirinu, což může snížit účinnost doravirinu (viz body 4.3 a 5.2).

Současné podávání se středně silným induktorem CYP3A rifabutinem snižovalo koncentrace doravirinu (viz tabulka 1). Pokud je doravirin podáván současně s rifabutinem, má být dávka doravirinu zvýšena na 100 mg dvakrát denně (dávky mají být užity s odstupem přibližně 12 hodin) (viz bod 4.2).

Současné podávání doravirinu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno, ale předpokládá se pokles koncentrací doravirinu. Pokud se současně podává s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. dabrafenibem, lesinuradem, bosentanem, thioridazinem, nafcilem, modafinilem, ethyl-telotristátem) nelze vyhnout, dávka doravirinu má být zvýšena na 100 mg dvakrát denně (dávky mají být užity s odstupem přibližně 12 hodin) (viz bod 4.2).

Současné podávání doravirinu a léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím doravirinu. Při současném podávání doravirinu s inhibitory CYP3A však není nutná úprava dávky.

## Vliv doravirinu na jiné léčivé přípravky

Není pravděpodobné, že by doravirin v dávce 100 mg jednou denně měl klinicky relevantní vliv na plasmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou závislé na transportních proteinech při absorpci a/nebo eliminaci nebo které se metabolizují enzymy CYP.

Nicméně současné podávání doravirinu a citlivého substrátu CYP3A midazolamu vedlo k 18% poklesu expozice midazolamu, což naznačuje, že doravirin může být slabým induktorem CYP3A. Proto je třeba opatrnosti při současném podávání doravirinu s léčivými přípravky, které jsou citlivými CYP3A substráty a které také mají úzké terapeutické okno (např. takrolimus a sirolimus).

### Tabulka interakcí

Tabulka 1 uvádí prokázané a jiné potenciálně významné interakce léčivých přípravků s doravirinem, není však vše zahrnující (zvýšení je označeno jako ↑, snížení je označeno jako ↓ a beze změny jako ↔).

**Tabulka 1: Interakce doravirinu s jinými léčivými přípravky**

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirinem
Látky snižující kyseliny		
antacidum (perorální suspenze hydroxidu hlinitého a hořečnatého) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 1,01 (0,92; 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74; 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94; 1,12)	Úprava dávkování není nutná.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirinu AUC 0,83 (0,76; 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76; 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77; 0,92)	Úprava dávkování není nutná.
omeprazol	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu		
lisinopril	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ lisinoprilu	Úprava dávkování není nutná.
Antiandrogeny		
enzalutamid	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antibiotika		
nafcilin	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Antikonvulziva		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbital fenytoin	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metforminu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86; 1,03)	Úprava dávkování není nutná.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ kanagliflozinu ↔ liraglutidu ↔ sitagliptinu	Úprava dávkování není nutná.
Antidiaroeika		
ethyl-telotristát	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Léky k terapii dny a urikosurika		
lesinurad	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Antimykobakteriální látky		
Jednorázové podání rifampicinu (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 0,91 (0,78; 1,06) C <sub>max</sub> 1,40 (1,21; 1,63) C <sub>24</sub> 0,90 (0,80; 1,01)	Současné podávání je kontraindikováno.
Opakované podání rifampicinu (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirinu AUC 0,12 (0,10; 0,15) C <sub>max</sub> 0,43 (0,35; 0,52) C <sub>24</sub> 0,03 (0,02; 0,04) (Indukce CYP3A)	
rifapentin	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirinu AUC 0,50 (0,45; 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28; 0,35) (Indukce CYP3A)	Pokud se doravirin podává současně s rifabutinem, dávka doravirinu má být zvýšena na 100 mg dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Antineoplastika		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
mitotan	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antipsychotika		
thioridazin	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Azolová antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirinu AUC 3,06 (2,85; 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05; 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54; 2,98) (Inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A4)	Úprava dávkování není nutná.
Blokátory vápníkového kanálu		
diltiazem verapamil	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
Léčba cystické fibrózy		
lumakaftor	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antagonisté endothelinového receptoru		
bosentan	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Antivirotika proti viru hepatitidy C		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirinu AUC 1,56 (1,45; 1,68) C <sub>max</sub> 1,41 (1,25; 1,58) C <sub>24</sub> 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibice CYP3A)  ↔elbasviru AUC 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>max</sub> 0,96 (0,91; 1,01) C <sub>24</sub> 0,96 (0,89; 1,04)  ↔grazopreviru AUC 1,07 (0,94; 1,23) C <sub>max</sub> 1,22 (1,01; 1,47) C <sub>24</sub> 0,90 (0,83; 0,96)	Úprava dávkování není nutná.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirinu AUC 1,15 (1,07; 1,24) C <sub>max</sub> 1,11 (0,97; 1,27) C <sub>24</sub> 1,24 (1,13; 1,36)  ↔ledipasviru AUC 0,92 (0,80; 1,06) C <sub>max</sub> 0,91 (0,80; 1,02)  ↔sofosbuviru AUC 1,04 (0,91; 1,18) C <sub>max</sub> 0,89 (0,79; 1,00)  ↔GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C <sub>max</sub> 1,03 (0,97; 1,09)	Úprava dávkování není nutná.
sofosbuvir/velpatasvir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
sofosbuvir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
daklatasvir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir+/-ritonavir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A v důsledku podávání ritonaviru)	Úprava dávkování není nutná.
dasabuvir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.



Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
glekaprevir, pibrentasvir	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ doravirinu (inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
ribavirin	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
Rostlinné přípravky		
třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antivirotika proti HIV		
Inhibitory fúze a vstupu		
enfuvirtid	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ enfuvirtidu	Úprava dávkování není nutná.
maravirok	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ maraviroku	Úprava dávkování není nutná.
Inhibitory proteázy		
ritonavir <sup>†</sup> -potencované inhibitory proteázy (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sachinavir, tipranavir)	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A) ↔ potencovaných inhibitorů proteázy	Úprava dávkování není nutná.
kobicistatem potencované inhibitory proteázy (darunavir, atazanavir)	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A) ↔ potencovaných inhibitorů proteázy	Úprava dávkování není nutná.
Inhibitory přenosu řetězce integrázou		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirinu AUC 1,00 (0,89; 1,12) C <sub>max</sub> 1,06 (0,88; 1,28) C <sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)  ↑dolutegraviru AUC 1,36 (1,15; 1,62) C <sub>max</sub> 1,43 (1,20; 1,71) C <sub>24</sub> 1,27 (1,06; 1,53) (Inhibice BCRP)	Úprava dávkování není nutná.
raltegravir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ raltegraviru	Úprava dávkování není nutná.
elvitegravir potencovaný ritonavirem <sup>†</sup>	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)  ↔ elvitegravir	Úprava dávkování není nutná.
elvitegravir potencovaný kobicistatem	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A) ↔ elvitegraviru	Úprava dávkování není nutná.
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
tenofovir-disoproxil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 0,95 (0,80; 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64; 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78; 1,12)	Úprava dávkování není nutná.
lamivudin + tenofovir- disoproxil (300 mg lamivudinu SD + 245 mg tenofovir-disoproxilu SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 0,96 (0,87; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83; 1,06)  ↔lamivudinu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,05)  ↔ tenofoviru AUC 1,11 (0,97; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96; 1,42)	Úprava dávkování není nutná.
abakavir	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ abakaviru	Úprava dávkování není nutná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
emtricitabin	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ emtricitabinu	Úprava dávkování není nutná.
tenofovir-alafofenamid	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu ↔ tenofovir-alafofenamidu	Úprava dávkování není nutná.
Imunosupresiva		
takrolimus sirolimus	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ doravirinu ↓ takrolimu, sirolimu (Indukce CYP3A)	Monitorujte krevní koncentrace takrolimu a sirolimu, protože může být potřeba upravit dávkování těchto látek.
Inhibitory kinázy		
dabrafenib	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin) .
Opioidní analgetika		
methadon 20-200 mg QD individuální dávka, doravirin 100 mg QD	↓ doravirinu AUC 0,74 (0,61; 0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63; 1,03)  ↔ R-methadonu AUC 0,95 (0,90; 1,01) C <sub>max</sub> 0,98 (0,93; 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88; 1,03)  ↔ S-methadonu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,91; 1,04) C <sub>24</sub> 0,97 (0,86; 1,10)	Úprava dávkování není nutná.
buprenorfin naloxon	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ buprenorfin ↔ naloxon	Úprava dávkování není nutná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Geometrický průměr hodnot účinků na hladiny léčivého přípravku (90 % CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirem
Perorální kontraceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ ethinylestradiolu AUC 0,98 (0,94; 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80; 0,87)  ↑ levonorgestrelu AUC 1,21 (1,14; 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)	Úprava dávkování není nutná.
norgestimát/ethinylestradiol	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ norgestimát/ethinylestradiol	Úprava dávkování není nutná.
Látky používané k optimalizaci farmakokinetiky		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirinu AUC 3,54 (3,04; 4,11) C <sub>max</sub> 1,31 (1,17; 1,46) C <sub>24</sub> 2,91 (2,33; 3,62) (Inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
kobicistat	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
Psychostimulancia		
modafinil	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je nutno se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, je nutno užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolamu AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Úprava dávkování není nutná.
Statiny		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatinu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Úprava dávkování není nutná.
rosuvastatin simvastatin	Interakce nebyla studována.  Předpokládá se: ↔ rosuvastatinu ↔ simvastatinu	Úprava dávkování není nutná.
<p>↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny  CI = interval spolehlivosti; SD = jednorázová dávka; QD = jednou denně; BID = dvakrát denně  *AUC<sub>0-∞</sub> při jedné dávce, AUC<sub>0-24</sub> při podávání jednou denně.  †Tato interakce byla hodnocena pouze u ritonaviru.</p>		

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

O používání doravirinu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje.

#### *Antiretrovirový těhotenský registr*

K monitorování výsledků u matek i plodů u pacientek exponovaných v těhotenství antiretrovirovým léčivým přípravkům byl zaveden antiretrovirový těhotenský registr. Lékařům se doporučuje pacientky do tohoto registru zapsat.

Studie doravirinu na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů se doporučuje doravirin v těhotenství nepoužívat.

#### Kojení

Není známo, zda je doravirin vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamicko/toxikologické údaje získané na zvířatech vylučování doravirinu do mléka neprokázaly (viz bod 5.3).

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

#### Fertilita

O účinku doravirinu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky doravirinu na fertilitu při vyšších expozičních hladinách, než jsou expozice u lidí při doporučeném klinickém dávkování (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Pifeltro má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat o tom, že během léčby doravirinem byly hlášeny únava, závrať a somnolence (viz bod 4.8). Toto je nutno zvážit při hodnocení pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích fáze 3 s doravirinem plus 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea (4 %) a bolest hlavy (3 %).

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky doravirinu plus 2 NRTI z klinických studií fáze 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT a DRIVE AHEAD) a zkušenosti po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny dále podle tříd orgánových systémů a frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2: Tabulkový souhrn nežádoucích účinků souvisejících s doravirinem použitým v kombinaci s jinými antiretrovirotiky**

Frekvence	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Vzácné	pustulózní vyrážka
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	

<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Méně časté	hypofosfatemie
Vzácné	hypomagnesemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	abnormální sny, insomnie <sup>1</sup>
Méně časté	noční můry, deprese <sup>2</sup> , úzkost <sup>3</sup> , podrážděnost, zmatenost, sebevražedné myšlenky
Vzácné	agresivita, halucinace, adaptační poruchy, změny nálad, somnambulismus
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	bolest hlavy, závrat', somnolence
Méně časté	poruchy pozornosti, zhoršení paměti, parestezie, hypertonie, nekvalitní spánek
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	hypertenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné	dyspnoe, tonzilární hypertrofie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	nauzea, průjem, flatulence, bolest břicha <sup>4</sup> , zvracení
Méně časté	zácpa, abdominální diskomfort <sup>5</sup> , abdominální distenze, dyspepsie, měkká stolice <sup>6</sup> , poruchy gastrointestinální motility <sup>7</sup>
Vzácné	rektální tenesmus
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	vyrážka <sup>8</sup>
Méně časté	pruritus
Vzácné	alergická dermatitida, rosacea
Není známo	toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Méně časté	myalgie, artralgie
Vzácné	muskuloskeletální bolest
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Vzácné	akutní poškození ledvin, renální porucha, močové konkrementy, nefrolitiáza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	únava
Méně časté	astenie, malátnost
Vzácné	bolest na hrudi, zimnice, bolest, žízeň
<b>Vyšetření</b>	
Časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy <sup>9</sup>
Méně časté	zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny amylázy, pokles koncentrace hemoglobinu
Vzácné	zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy v krvi
<sup>1</sup> insomnie zahrnuje: insomnií, časnou insomnií a poruchu spánku <sup>2</sup> deprese zahrnuje: deprese, depresivní náladu, těžké deprese a perzistentní depresivní poruchu <sup>3</sup> úzkost zahrnuje: úzkost a generalizovanou úzkostnou poruchu <sup>4</sup> bolest břicha zahrnuje: bolest břicha a bolest v horní části břicha <sup>5</sup> abdominální diskomfort zahrnuje: abdominální diskomfort a diskomfort v epigastriu <sup>6</sup> měkká stolice zahrnuje: měkkou stolicí a abnormální stolicí <sup>7</sup> porucha gastrointestinální motility zahrnuje: poruchu gastrointestinální motility a časté vyprazdňování střev <sup>8</sup> vyrážka zahrnuje: vyrážku, makulární vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku a urtikarii	

Frekvence	Nežádoucí účinky
<sup>9</sup> zvýšení hladiny alaninaminotransferázy zahrnuje: zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a hepatocelulární poškození	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom imunitní reaktivace*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu je velmi různá a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### *Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)*

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs), jako je toxická epidermální nekrolýza (TEN), byly hlášeny v souvislosti s léčbou obsahující doravirin (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

Bezpečnost doravirinu jako složky kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil byla hodnocena u 45 infikovaných HIV-1 virologicky suprimovaných nebo dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let do 48. týdne v otevřené studii (IMPAACT 2014 (Protokol 027)). Bezpečnostní profil u pediatrických subjektů byl podobný tomu u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

O potenciálních akutních příznacích a známkách předávkování doravirinem nejsou žádné informace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J05AG06

#### Mechanismus účinku

Doravirin je pyridinonový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy HIV-1, který inhibuje replikaci HIV-1 nekompetitivní inhibicí reverzní transkriptázy (RT) HIV-1. Doravirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$ , ani mitochondriální DNA polymerázu  $\gamma$ .

#### Antivirová aktivita v buněčné kultuře

Doravirin vykazoval hodnotu  $EC_{50}$   $12 \pm 4,4$  nmol proti divokým typům laboratorních kmenů HIV-1, pokud se testoval v přítomnosti 100% normálního lidského séra za použití reportérových buněk MT4-GFP. Doravirin vykázal antivirovou aktivitu proti širokému panelu primárních izolátů HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmezí od 1,2 nmol do 10,0 nmol.

## Antivirová aktivita v kombinaci s dalšími HIV antivirovými léčivými přípravky

Antivirová aktivita doravirinu nebyla antagonistická, pokud se kombinoval s NNRTI delavirdinem, efavirenzem, etravirinem, nevirapinem nebo rilpivirinem; NRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovir-disoproxilem nebo zidovudinem; inhibitory proteázy (PIs) darunavirem nebo indinavirem; inhibitory fúze enfuvirtidem; antagonistou koreceptoru CCR5 maravirokiem nebo inhibitory přenosu řetězce integrázou raltegravirem.

### Rezistence

#### *V buněčné kultuře*

Kmeny rezistentní na doravirin byly selektovány v buněčné kultuře, přičemž se vycházelo z divokých typů HIV-1 různého původu a podtypů i z HIV-1 rezistentního na NNRTI. Pozorované vznikající substituce aminokyselin v reverzní transkriptáze zahrnovaly: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L a Y318F. Substituce V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L a Y318F vedly k 3,4 až 70násobnému snížení citlivosti na doravirin. Y318F v kombinaci s V106A, V106M, V108I nebo F227C způsobily větší snížení citlivosti na doravirin než samotná Y318F, která vedla k 10násobnému snížení citlivosti na doravirin. Časté mutace vyvolávající rezistenci na NNRTI (K103N, Y181C) nebyly v této *in vitro* studii selektovány. V106A (dávající násobek změny okolo 19) se objevila jako počáteční substituce ve virovém podtypu B a V106A nebo M ve virových podtypech A a C. Následně se vedle substitucí V106 objevila F227(L/C/V) nebo L234I (dvojitě mutanty dávající násobek změny > 100).

#### *V klinických hodnoceních*

##### *Dosud neléčené dospělé subjekty*

Studie fáze 3, DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD, zahrnovaly dříve neléčené pacienty (n=747), kde následující NNRTI substituce byly součástí vylučovacího kritéria: 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.

Následující rezistence *de novo* byla viděna v podsouboru podrobeném analýze rezistence (subjekty s RNA HIV-1 více než 400 kopií/ml při virologickém selhání nebo předčasném ukončení účasti ve studii a při dostupnosti údajů o rezistenci).

**Tabulka 3: Rozvoj rezistence v populaci, u které došlo k virologickému selhání definovaném v protokolu až do 96. týdne + populaci, která předčasně léčbu ukončila**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Úspěšný genotyp, n	15	18	32	33
Genotypová rezistence na				
DOR nebo kontrola (DRV nebo EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI backbone	2**	0	6	5
pouze M184I/V	2	0	4	4
pouze K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs v rameni DOR: FTC/TDF (333) nebo ABC/3TC (50); NRTIs v rameni DRV+r nebo FTC/TDF (335) nebo ABC/3TC (48)				
** Subjekty obdržely FTC/TDF				
ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				



Vznikající substituce v reverzní transkriptáze související s rezistencí na doravirin zahrnovaly jednu nebo více z následujících: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R a Y318Y/F.

#### *Virologicky suprimované dospělé subjekty*

Studie DRIVE-SHIFT zahrnovala virologicky suprimované pacienty (n=670), kteří v anamnéze neměli selhání léčby (viz část Klinické zkušenosti). Dokumentovaná absence genotypové rezistence (před zahájením první terapie) na doravirin, lamivudin a tenofovir byla součástí zařazovacích kritérií u pacientů převáděných z režimu založeném na PI nebo INI. Vylučující substituce NNRTI byly uvedeny výše (DRIVE-FORWARD a DRIVE AHEAD) s výjimkou substitucí v reverzní transkriptáze K103N, G190A a Y181C (přijaty v DRIVE-SHIFT). U pacientů převáděných ze stávajícího režimu založeném na NNRTI nebyla požadována dokumentace genotypové rezistence před zahájením léčby.

V klinické studii DRIVE-SHIFT se u žádného ze subjektů nevyvinula genotypová ani fenotypová rezistence na DOR, 3TC nebo TDF v průběhu prvních 48 týdnů léčby (při okamžitém převedení, n=447), ani během 24 týdnů trvající léčby DOR/3TC/TDF (při pozdějším převedení, n=209). U jednoho subjektu během léčby základním režimem vznikla mutace reverzní transkriptázy M184M/I a fenotypová rezistence na 3TC a FTC. U žádného z 24 subjektů (11 ve skupině s okamžitým převedením, 13 ve skupině s pozdním převedením) se vstupními mutacemi souvisejícími s NNRTI (mutace reverzní transkriptázy K103N, G190A nebo Y181C) nedošlo do 48. týdne nebo do okamžiku vysazení k virologickému selhání.

#### *Pediatrické subjekty*

V klinické studii IMPAACT 2014 (protokol 027) žádný subjekt, který byl na počátku virologicky suprimován, nesplňoval kritéria pro analýzu rezistence. Jeden dosud neléčený subjekt, který splnil protokolem definovaná kritéria virologického selhání (definované jako 2 po sobě jdoucí výsledky testu HIV-1 RNA  $\geq$  200 kopií/ml plazmy ve 24. týdnu nebo později), byl hodnocen pro rozvoj rezistence; nebyl zjištěn žádný výskyt genotypové nebo fenotypové rezistence na doravirin.

#### Zkřížená rezistence

Doravirin byl hodnocen u omezeného množství pacientů s rezistencí NNRTI (K103N n=7, G190A n=1; všichni pacienti byli potlačeni na < 40 kopií/ml ve 48. týdnu. Hraniční hodnota pro sníženou citlivost, k níž došlo různými substitucemi v NNRTI a jenž je spojena se snížením klinické účinnosti, nebyla stanovena.

Laboratorní kmeny HIV-1 mající časté mutace v reverzní transkriptáze související s NNRTI K103N, Y181C nebo K103N/Y181C vykazují méně než 3násobný pokles citlivosti k doravirinu v porovnání s virem divokého typu, pokud se hodnotí v přítomnosti 100% normálního lidského séra. Ve studiích *in vitro* byl doravirin schopen suprimovat následující substituce související s NNRTI; K103N, Y181C a G190A v klinicky relevantních koncentracích.

Na citlivost na doravirin za přítomnosti 10% fetálního hovězího séra byl hodnocen panel 96 různých klinických izolátů obsahujících mutace související s NNRTI. Klinické izoláty obsahující substituci Y188L nebo substituce V106 v kombinaci s A98G, H221Y, P225H, F227C nebo Y318F vykazovaly více než 100krát sníženou citlivost na doravirin. Další stanovené substituce NNRTI dávaly násobek změny 5 až 10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klinický význam 5- až 10násobného snížení citlivosti není znám.

Léčbou navozená rezistence na doravirin související se substitucí může vést ke zkřížené rezistenci na efavirenz, rilpivirin, nevirapin a etravirin. Z 8 subjektů, u nichž se v pivotních studiích vyvinula silná rezistence na doravirin, mělo na základě stanovení Monogram Phenosense 6 fenotypovou rezistenci na EFV a nevirapin, 3 na rilpivirin a 3 měly částečnou rezistenci na etravirin.

## Klinické zkušenosti

### *Dosud neléčené dospělé subjekty*

Účinnost doravirinu je založena na analýzách údajů po 96 týdnech ze dvou randomizovaných, multicentrických, dvojité zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studií fáze 3, (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD) u antiretroviroviny dosud neléčených subjektů infikovaných HIV-1 (n=1494). Ohledně NNRTI substitucí, které byly součástí vylučovacích kritérií, viz část o rezistenci.

Ve studii DRIVE-FORWARD bylo randomizováno 766 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku buď doravirinu 100 mg nebo darunaviru + ritonaviru 800+100 mg jednou denně, vždy v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem (FTC/TDF) nebo abakavirem/lamivudinem (ABC/3TC), které vybral zkoušející. Při vstupu do studie byl medián věku subjektů 33 let (rozmezí 18 až 69 let), 86 % mělo počty CD4<sup>+</sup> T-buněk vyšší než 200 buněk na mm<sup>3</sup>, 84 % byli muži, 27 % byli pacienti jiné než bílé rasy, 4 % měla koinfekci virem hepatitidy B a/nebo C, 10 % mělo v anamnéze AIDS, 20 % mělo RNA HIV-1 více než 100 000 kopií na ml, 13 % dostávalo ABC/3TC a 87 % dostávalo FTC/TDF; tyto charakteristiky byly u léčebných skupin podobné.

Ve studii DRIVE-AHEAD bylo randomizováno 728 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku buď doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) nebo efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (EFV/FTC/TDF) jednou denně. Při vstupu do studie byl medián věku subjektů 31 let (rozmezí 18 až 70 let), 85 % byli muži, 52 % byli pacienti jiné než bílé rasy, 3 % měla koinfekci hepatitidou B nebo C, 14 % mělo v anamnéze AIDS, 21 % mělo RNA HIV-1 ≥ 100 000 kopií/ml a 12 % mělo počet CD4<sup>+</sup> T-buněk < 200 buněk/mm<sup>3</sup>; tyto charakteristiky byly u léčebných skupin podobné.

Výsledky studií DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD po 48 a 96 týdnech jsou uvedeny v tabulce 4. Režimy na bázi doravirinu ukázaly konzistentní účinnost ve všech demografických a výchozích prognostických faktorech.

**Tabulka 4: účinnost odpovědi (<40 kopií/ml, přístup Snapshot) v pivotních studiích**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. týden	83 %	79 %	84 %	80 %
Rozdíl (95 % CI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96. týden*	72 % (n=379)	64 % (n=376)	76 % (n=364)	73 % (n=364)
Rozdíl (95 % CI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
<b>Výsledky 48. týdne (&lt;40 kopií/ml) dle výchozích faktorů</b>				
HIV-1 RNA kopií/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4 počet, buněk/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 %)
záložní terapie NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Subtyp viru				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
<b>Průměrná hodnota změny výchozích hodnot CD4</b>				
48. týden	193	186	198	188
96. týden	224	207	238	223

\*V 96. týdně byly z analýzy vyloučeny určité subjekty s chybějící HIV-1 RNA.

P007 byla studie fáze 2b u antiretrovirotiky dosud neléčených dospělých subjektů infikovaných HIV-1 (n = 340). V části I byly subjekty randomizovány do skupiny léčené jednou ze 4 dávek doravirinu nebo EFV, každá v kombinaci s FTC/TDF. Po 24. týdně byly všechny subjekty randomizované do skupiny léčené doravirinem převedeny na doravirin 100 mg (nebo jím nadále léčeny). Další subjekty byly v části II randomizovány do skupiny léčené buď doravirinem 100 mg nebo EFV, vždy v kombinaci s FTC/TDF. V obou částech klinického hodnocení byly doravirin a EFV podávány jako zaslepená terapie a FTC/TDF byly podávány otevřeně.

**Tabulka 5: Účinnost ve 24. týdně (přístup za využití přístupu Snapshot)**

	Doravirin 25 mg  (n=40) n (%)	Doravirin 50 mg  (n=43) n (%)	Doravirin 100 mg  (n=42) n (%)	Doravirin 200 mg  (n=41) n (%)	Efavirenz 600 mg  (n=42) n (%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 kopií/ml</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Rozdíly v léčbě* † (95 % CI) ††</b>	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6.6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
<b>Průměrná změna buněk CD4 oproti výchozí hodnotě (buněk/mm<sup>3</sup>) **</b>	154	113	134	141	121
† pozitivní hodnota upřednostňující doravirin nad efavirenzem. †† 95 % CI byl vypočten dle metody Miettinen-Nurminen s poměrnou hmotností velikosti každé vrstvy (screening HBV-1 RNA > 100 000 kopií/ml nebo ≤ 100 000 kopií/ml **Přístup ke zpracování chybějících dat: Přístup pozorovaného selhání (OF). Počáteční počet CD4 buněk byl zaznamenán u subjektů, kteří ukončili předepsanou terapii z důvodu nedostatečné účinnosti. Poznámka: látky doravirin a i efavirenz byly podávány s emtricitabin/tenofovir-disoproxillem (FTC/TDF).					

#### *Virologicky suprimované dospělé subjekty*

Účinnost převedení z výchozího režimu sestávajícího se ze dvou nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy v kombinaci s inhibitorem proteázy potencovaným ritonavirem nebo kobicistatem nebo s elvitegravirem potencovaným kobicistatem nebo s NNRTI na DOR/3TC/TDF byla hodnocena v randomizované, otevřené klinické studii (DRIVE-SHIFT) u virologicky suprimovaných dospělých jedinců infikovaných HIV-1. Subjekty musely být virologicky suprimované (HIV-1 RNA < 40 kopií/ml) na svém vstupním režimu po dobu nejméně 6 měsíců před vstupem do studie, nesměly mít v anamnéze žádné virologické selhání a musely mít doloženou absenci substitucí v reverzní transkriptáze poskytující rezistenci na doravirin, lamivudin a tenofovir (viz část Rezistence). Subjekty byly randomizovány buď do skupiny s okamžitým převedením na DOR/3TC/TDF hned při vstupu [n= 447, skupina s okamžitým převedením (ISG)] nebo setrvaly na svém stávajícím vstupním režimu do 24. týdne, kdy pak byly převedeny na léčbu kombinací DOR/3TC/TDF [n= 223, skupina s pozdním převedením (DSG)]. Při vstupu byl medián věku subjektů 43 let, 16 % byly ženy a 24 % bylo jiné než bílé rasy.

V klinické studii DRIVE-SHIFT bylo prokázáno, že okamžité převedení na DOR/3TC/TDF je ve 48. týdně noninferiorní v porovnání s pokračováním vstupního režimu do 24. týdne, hodnoceno podle

podílu subjektů s HIV-1 RNA < 40 kopií/ml. Výsledky léčby jsou uvedeny v tabulce 6. Ve 24. týdnu byly zaznamenány pro srovnání konzistentní výsledky v každé léčené skupině.

**Tabulka 6: Účinnost odpovědi (přístup Snapshot) ve studii DRIVE-SHIFT.**

Výsledek	DOR/3TC/TDF ISG jednou denně 48. týden n=447	Vstupní režim DSG 24. týden n=223
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 kopií/ml</b>	90 %	93 %
ISG-DSG, rozdíl (95% CI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
<b>Podíl (%) subjektů s HIV-1 RNA &lt; 40 kopií/ml podle podávaného vstupního režimu</b>		
Inhibitor proteázy potencionovaný ritonavirem nebo kobicistatem	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potencionovaný kobicistatem	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Podíl (%) subjektů s HIV-1 RNA &lt; 40 kopií/ml podle výchozích počtů CD4<sup>+</sup> T-buněk (počet buněk/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 buněk/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
<b>HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml<sup>†</sup></b>	3 %	4 %
<b>Bez virologických údajů v časovém okně</b>	8 %	3 %
Studie ukončena kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí <sup>‡</sup>	3 %	0
Studie ukončena z jiných důvodů <sup>§</sup>	4 %	3 %
Pokračuje ve studii, ale v okně chybějí údaje	0	0
* 95% interval spolehlivosti pro rozdíl v léčbě byl vypočítán pomocí stratifikované Mantel-Haenszelovy metody.		
<sup>†</sup> Zahrnuje subjekty, které vysadily hodnocenou léčbu nebo ze studie vystoupily před 48. týdnem u ISG nebo před 24. týdnem u DSG kvůli nedostatečné nebo nepřítomné účinnosti a subjekty s HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml v okně do 48. týdne u ISG a v okně do 24. týdne u DSG.		
<sup>‡</sup> Zahrnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí, pokud to vedlo k tomu, že během specifikovaného okna nebyla o léčbě získána žádná virologická data.		
<sup>§</sup> Jiné důvody zahrnují: ztráta kontaktu při sledování, non-compliance ohledně hodnocené léčby, rozhodnutí lékaře, odchylka od protokolu, odstoupení subjektu.		
Vstupní režim = inhibitor proteázy potencionovaný ritonavirem nebo kobicistatem (konkrétně atazanavir, darunavir nebo lopinavir) nebo elvitegravir nebo NNRTI potencionované kobicistatem (konkrétně efavirenz, nevirapin nebo rilpivirin), všechny podávané se dvěma NRTI.		

#### Vysazení léku kvůli nežádoucím účinkům

V souhrnné analýze kombinující údaje ze dvou klinických hodnocení u dosud neléčených subjektů (P 007 a DRIVE-AHEAD) byl v porovnání s kombinovanou skupinou léčenou EFV (6,1 %) v kombinovaných skupinách léčených doravirinem (100 mg) (2,8%) ve 48. týdnu pozorován nižší podíl subjektů, které léčbu ukončily kvůli nežádoucímu účinku (rozdíl mezi léčebnými skupinami -3,4 %, hodnota p 0,012).

## Pediatrická populace

Účinnost doravirinu byla hodnocena v kombinaci s lamivudinem a tenofovir-disoproxilem (DOR/3TC/TDF) v otevřené, jednoramenné studii u infikovaných HIV-1 pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na začátku byl medián věku subjektů 15 let (rozmezí: 12 až 17), 58 % byly ženy, 78 % byli Asiaté a 22 % byli černoši a medián počtu CD4+ T-buněk byl 713 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 84 až 1 397). Po přechodu na DOR/3TC/TDF zůstalo 95 % (41/43) virologicky suprimovaných subjektů suprimováno (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 24. týdnu a 93 % (40/43) zůstalo suprimováno (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 48. týdnu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s doravirinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce virem lidské imunodeficiency 1 (HIV-1). Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorbce

Farmakokinetika doravirinu byla hodnocena u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV-1. Farmakokinetika doravirinu je u zdravých subjektů podobná jako u subjektů infikovaných. Rovnovážného (ustáleného) stavu se při podávání jednou denně obecně dosáhne 2. den, přičemž akumulací poměry jsou 1,2 až 1,4 u AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> a C<sub>24</sub>. Farmakokinetika doravirinu v rovnovážném stavu po podávání 100 mg jednou denně subjektům infikovaným HIV-1, na základě populační farmakokinetické analýzy, je uvedena níže.

Parametr GM (% CV)	AUC <sub>0-24</sub> μg/hod/ml	C <sub>max</sub> μg/ml	C <sub>24</sub> μg/ml
Doravirin 100 mg jednou denně	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometrická průměrná hodnota, % CV: geometrický koeficient variace

Po perorálním podávání se maximálních plasmatických koncentrací dosáhne 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost doravirinu se u 100mg tablety odhaduje přibližně na 64 %.

### Vliv jídla na perorální absorpci

Jednorázové podání tablety doravirinu s vysoce tučným jídlem zdravým subjektům vedlo k 16% zvýšení AUC doravirinu a 36% zvýšení C<sub>24</sub> doravirinu, zatímco C<sub>max</sub> významně ovlivněna nebyla.

### Distribuce

Na základě intravenózního podání mikrodávky je distribuční objem doravirinu 60,5 litru. Doravirin je z přibližně 76 % vázán na plasmatické proteiny.

### Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* se doravirin primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A.

### Eliminace

Doravirin má terminální poločas (t<sub>1/2</sub>) přibližně 15 hodin. Doravirin se primárně eliminuje oxidativní metabolizací zprostředkovanou CYP3A4. Vylučování nezměněného léčiva do žluči může k eliminaci

doravirinu přispívat, nicméně se nepředpokládá, že by tato eliminační cesta byla významná. Vylučování nezměněného léčiva močí je menší.

#### Porucha funkce ledvin

Vylučování doravirinu ledvinami je menšího významu. Ve studii porovnávající 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin s 8 subjekty bez poruchy funkce ledvin byla expozice doravirinu po jednorázové dávce u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin o 31 % vyšší. V populační farmakokinetické analýze, která zahrnovala subjekty s CrCl mezi 17 ml/min a 317 ml/min, neměly renální funkce na farmakokinetiku doravirinu klinicky významný vliv. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí není úprava dávkování potřebná. U pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin nebo u pacientů na dialýze nebyl doravirin studován (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

Doravirin se primárně metabolizuje a eliminuje játry. Ve farmakokinetice doravirinu nebyl ve studii porovnávající 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako Child-Pughova skóre B primárně v důsledku zvýšených skóre encefalopatie a ascites) s 8 subjekty bez poruchy funkce jater žádný klinicky významný rozdíl. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování potřebná. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova skóre C) nebyl doravirin studován (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

Průměrné expozice doravirinu byly podobné u 54 pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 35 kg, kteří dostávali doravirin nebo doravirin/lamivudinu/tenofovir-disoproxil v IMPAACT 2014 (protokol 027) ve srovnání s dospělými po podání doravirinu nebo doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu (tabulka 7).

**Tabulka 7: Farmakokinetika doravirinu v ustáleném stavu po podání doravirinu nebo doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu u HIV infikovaných pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 35 kg**

Parametr*	Doravirin <sup>†</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (µg/hod/ml)	16,4 (24)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,03 (16)
C <sub>24</sub> (µg/ml)	0,379 (42)

\*Prezentováno jako geometrický průměr (%CV: geometrický variační koeficient)  
<sup>†</sup>Z farmakokinetické analýzy populace (n=54)

Zkratky: AUC=plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase; C<sub>max</sub>=maximální koncentrace; C<sub>24</sub>=koncentrace po 24 hodinách

#### Starší pacienti

I když byl zahrnut omezený počet subjektů ve věku 65 let a starších (n = 36), nebyly u subjektů ve věku nejméně 65 let ve farmakokinetice doravirinu v porovnání se subjekty mladšími 65 let v klinickém hodnocení fáze 1 ani v populační farmakokinetické analýze žádné klinicky významné rozdíly zjištěny. Není nutná úprava dávkování.

#### Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly ohledně doravirinu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice.

## Rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy doravirinu u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV-1 nebyly ve farmakokinetice doravirinu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi rasami.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Reprodukční toxicita

Reprodukční studie s perorálně podávaným doravirem byly provedeny u potkanů a králíků při expozicích přibližně 9krát (potkani) a 8krát (králíci) vyšších než expozice u lidí při doporučené dávce pro lidi bez jakýchkoli účinků na embryofetální (potkani a králíci) nebo pre/postnatální (potkani) vývoj. Studie na březích potkanech a králících prokázaly, že doravirin prochází placentou do plodu, přičemž fetální plasmatické koncentrace dosahují až 40 % (králíci) a 52 % (potkani) koncentrací u matky pozorovaných 20. den gestace.

Doravirin byl po perorálním podání vylučován do mléka laktujících potkanů, přičemž koncentrace v mléce dosahovaly přibližně 1,5násobku plasmatických koncentrací u matky.

#### Karcinogeneze

Dlouhodobé perorální studie karcinogenity u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy karcinogenního potenciálu při odhadovaných expozicích dosahujících až 6násobku (myši) a 7násobku (potkani) expozic u lidí při doporučené dávce pro lidi.

#### Mutageneze

Doravirin nebyl v sadě hodnocení *in vitro* nebo *in vivo* genotoxický.

#### Poruchy fertility

Pokud se doravirin podával potkanům v dávkách dosahujících 7násobku expozice u lidí při doporučené dávce, nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu, páření ani časný embryonální vývoj.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
Acetátosukcinát hypromelózy  
Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Mikrokrystalická celulóza (E 460)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

#### Potahová vrstva tablety

Karnaubský vosk (E 903)  
Hypromelóza (E 464)  
Monohydrát laktózy  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetin (E1518)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

Od prvního otevření lahvičky vyžijte do 35 dní.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původní dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vysoušedlo neodstraňujte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání po prvním otevření lahvičky viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jedna krabička obsahuje lahvičku z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem se silikagelovým vysoušedlem.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- 1 lahvička se 30 potahovanými tabletami
- 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

Datum posledního prodloužení: 7 července 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**



Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pifeltro 100 mg potahované tablety  
doravirin

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety  
30 potahovaných tablet  
90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání. Polykejte celé.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pifeltro

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičce

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pifeltro 100 mg potahované tablety  
doravirin

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Spolknout celé.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1332/001

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Pifeltro 100 mg potahované tablety** doravirin

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Pifeltro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pifeltro užívat
3. Jak se přípravek Pifeltro užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pifeltro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Pifeltro a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Pifeltro**

Přípravek Pifeltro se používá k léčbě infekce HIV („virus lidské imunitní nedostatečnosti“). Patří do skupiny léčiv nazývaných „antiretrovirotika“.

Přípravek Pifeltro obsahuje léčivou látku doravirin – nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI).

##### **K čemu se přípravek Pifeltro používá**

Přípravek Pifeltro se používá k léčbě infekce HIV u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg. HIV je virus, který způsobuje AIDS („syndrom získané imunitní nedostatečnosti“). Neužívejte přípravek Pifeltro, pokud Vám lékař řekl, že virus způsobující Vaši infekci je rezistentní na doravirin.

Přípravek Pifeltro se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

##### **Jak přípravek Pifeltro působí**

Pokud je přípravek Pifeltro užíván s dalšími léky, zabraňuje viru HIV v množení ve Vašem těle tím, že:

- snižuje množství viru HIV v krvi (to se nazývá „virová nálož“)
- zvyšuje počty bílých krvinek nazývaných „CD4<sup>+</sup> T“. To může posílit Váš imunitní systém. A to může snížit riziko předčasného úmrtí nebo nakažení infekcemi v důsledku slabého imunitního systému.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pifeltro užívat

### Neužívejte přípravek Pifeltro

- jestliže jste alergický(á) na doravirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte následující léky:
  - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (k léčbě křečí)
  - rifampicin, rifapentin (léky proti tuberkulóze)
  - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek používaný při depresi a úzkosti) nebo přípravky, které ji obsahují
  - mitotan (k léčbě rakoviny)
  - enzalutamid (k léčbě rakoviny prostaty)
  - lumakaftor (k léčbě cystické fibrózy)

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Pifeltro neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před tím, než začnete přípravek Pifeltro užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Viz také část „Další léčivé přípravky a přípravek Pifeltro“.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pifeltro se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Závažné kožní účinky

V souvislosti s léčbou přípravkem Pifeltro byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte některý z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi popsanými v bodě 4, přestaňte přípravek Pifeltro užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

### Syndrom imunitní reaktivity

K tomu může dojít, pokud začínáte užívat kterýkoli lék proti HIV, včetně tohoto přípravku. Váš imunitní systém může zesílit a začít bojovat s infekcemi, které byly v těle dlouho skryty. Svého lékaře ihned informujte, pokud se u Vás po nasazení léku proti HIV objeví nové příznaky.

Autoimunitní onemocnění (onemocnění, které se objeví, když imunitní systém napadá zdravé tkáně) se mohou také vyskytnout po zahájení léčby HIV infekce. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím informujte ihned svého lékaře, aby Vám byla poskytnuta potřebná léčba.

### Děti a dospívající

**Tento lék nepodávejte dětem mladším 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg.**

Používání přípravku Pifeltro u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg nebylo dosud hodnoceno.

### Další léčivé přípravky a přípravek Pifeltro

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To proto, že jiné léky mohou účinnost přípravku Pifeltro ovlivnit a přípravek Pifeltro může rovněž ovlivnit účinnost jiných léků.

Některé léčivé přípravky se nesmí užívat s přípravkem Pifeltro. Viz seznam v části “Neužívejte přípravek Pifeltro”.

Před tím, než začnete s přípravkem Pifeltro užívat následující léky, poraďte se svým lékařem, protože může být potřeba změnit dávkování Vašich léků:

- bosentan (lék k léčbě plicní choroby)
- dabrafenib (lék k léčbě rakoviny kůže)
- lesinurad (lék k léčbě dny)
- modafinil (lék k léčbě nepřiměřené ospalosti)
- nafcilin (lék k léčbě některých bakteriálních infekcí)
- rifabutin (lék k léčbě určitých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
- ethyl-telotristát (lék k léčbě průjmu u osob s karcinoidním syndromem)
- thioridazin (lék k léčbě psychiatrických stavů jako je schizofrenie)

Pokud Váš lékař rozhodl, že máte užívat s těmito léčivými přípravky přípravek Pifeltro, máte užívat jednu tabletu doravirinu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).

Pokud užíváte následující léčivé přípravky s přípravkem Pifeltro, Váš lékař může zkontrolovat krevní hodnoty nebo monitorovat nežádoucí účinky:

- sirolimus (lék užívaný ke kontrole imunitní odpovědi těla po transplantaci)
- takrolimus (lék užívaný ke kontrole imunitní odpovědi těla po transplantaci)

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se o rizicích a přínosech užívání přípravku Pifeltro se svým lékařem. Během těhotenství je vhodnější se vyhnout užívání tohoto přípravku. A to proto, že nebyl hodnocen u těhotných žen a není známo, zda přípravek neublíží Vašemu dítěti během těhotenství.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud po užití tohoto léku cítíte únavu, závrat' nebo ospalost, buďte opatrní během řízení, jízdy na kole nebo obsluhy strojů.

### **Tablety přípravku Pifeltro obsahují laktózu**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek Pifeltro užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Tento přípravek se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

### **Jaké množství přípravku se užívá**

Doporučená dávka je 1 tableta jednou denně. Pokud užíváte určité léky, Váš lékař může změnit množství užívaného doravirinu. Seznam léků viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Pifeltro“.

### **Jak se tento lék užívá**

- Tabletou polkněte celou (nedrťte ji, ani nežvýkejte).
- Tento lék lze užívat s jídlem nebo mezi jídly.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Pifeltro, než jste měl(a)**

Neužívejte více, než je doporučená dávka. Pokud náhodou užijete větší dávku, obraťte se na svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pifeltro**

- Je důležité, abyste dávky tohoto přípravku nevynechával(a).
- Pokud dávku zapomenete užít, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud se však další dávka má užít do 12 hodin, opomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte v obvyklou dobu. Poté pokračujte v léčbě jako předtím.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á) tím, co máte dělat, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pifeltro**

Vyhnete se tomu, aby Vám tento přípravek došel. Předtím, než využíváte všechen přípravek, si jej nechte předepsat znovu nebo se poradte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Přípravek nepřestávejte užívat, pokud jste se před tím neporadil(a) se svým lékařem.

Pokud si všimnete některého z následujících příznaků: zarudlé nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na kůži trupu, často s centrálními puchýři, olupování kůže, vředy na sliznici v ústech, krku, nosu, genitáliích a očích, přestaňte přípravek Pifeltro užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence těchto reakcí nelze z dostupných údajů určit.

### **Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit**

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- abnormální sny, nespavost (insomnie)
- bolest hlavy, závrať, ospalost
- pocit na zvracení (nauzea), průjem, bolest břicha, zvracení, nadýmání (plynatost)
- vyrážka
- pocit únavy

Krevní testy mohou rovněž ukázat:

- zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT)

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- noční můry, deprese, úzkost, podrážděnost, zmatenost, sebevražedné myšlenky
- problémy s koncentrací, problémy s pamětí, brnění rukou nebo nohou, ztuhlost svalů, nekvalitní spánek
- vysoký krevní tlak
- zácpa, nepříjemné pocity v břiše, vzedmuté nebo nadmuté břicho (břišní distenze), zažívací potíže, měkká stolice, žaludeční křeče
- svědění
- bolest svalů, bolest kloubů
- pocit slabosti, celkový pocit nepohody

Krevní testy mohou rovněž ukázat:

- snížené hladiny fosfátů
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST)
- zvýšené hladiny lipázy
- zvýšené hladiny amylázy
- snížené koncentrace hemoglobinu

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- agresivita, halucinace, potíže se zvykáním si na změny, změny nálad, náměsíčnost
- potíže s dýcháním, zvětšené mandle
- pocit neúplného vyprázdnění střev
- alergický zánět kůže, zarudnutí tváře, nosu, brady nebo čela, hrbolky nebo pupínky na obličeji
- poškození ledvin, problémy s ledvinami, ledvinové kameny
- bolest na hrudi, pocit chladu, bolest, žízeň

Krevní testy mohou dále ukázat:

- snížené hladiny hořčíku
- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Pifeltro uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za EXP. Tento přípravek nemá být používán po 35 dnech od prvního otevření lahvičky.
- Lahvička obsahuje vysoušedlo k ochraně tablet před vlhkostí. Vysoušedlo uchovávejte v lahvičce a nevyhazujte jej, dokud veškerý přípravek nespotřebujete.
- Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byla chráněna před vlhkostí.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Pifeltro obsahuje**

- Léčivou látkou je 100 mg doravirinu.
- Pomocnými látkami jsou: sodná sůl kroskarmelózy (E 468), acetátosukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, magnesium-stearát (E 470b), mikrokystalická celulóza (E 460) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551). Tablety jsou potahované, přičemž potahová vrstva tablety obsahuje následující pomocné látky: karnaubský vosk (E 903), hypromelózu (E 464), monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E 171) a triacetin (E 1518).

### **Jak přípravek Pifeltro vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Pifeltro je k dispozici jako bílá, oválná potahovaná tableta s vyraženým firemním logem a 700 na jedné straně a na druhé straně hladká.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- 1 lahvička se 30 potahovanými tabletami
- 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách)

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0) 27766211  
dpoc\_belux@msd.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 0)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.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  
dpoc\_austria@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  
inform\_pt@merck.com



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@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 (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>