

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pifeltro 100 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 222 mg di lattosio (come monidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Compressa bianca, di forma ovale, di dimensioni 19,00 mm x 9,50 mm, con impresso il logo dell'azienda e "700" su un lato e liscia sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Pifeltro è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 100 mg da assumere per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

#### *Aggiustamento della dose*

Se Pifeltro è co-somministrato con rifabutina, una compressa da 100 mg di Pifeltro deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, deve essere assunta una compressa da 100 mg di Pifeltro due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore dall'antiretrovirale).

### *Dose dimenticata*

Se il paziente dimentica una dose di Pifeltro entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve assumerla il prima possibile e proseguire con il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose per più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma deve assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono necessari aggiustamenti della dose di doravirina nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con malattia renale in stadio terminale e non è stata studiata nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Doravirina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è noto se l'esposizione a doravirina aumenta nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, si raccomanda cautela quando doravirina viene somministrata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di doravirina non sono state stabilite nei pazienti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Pifeltro deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, con o senza cibo e deglutito intero (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima del citocromo P450 CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di Pifeltro (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi medicinali, comprendono, ma non sono limitati a:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina, rifapentina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- mitotano
- enzalutamide
- lumacaftor

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Sebbene un'efficace soppressione virale mediante terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale dell'HIV-1, non è possibile escludere un rischio residuo. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

### Sostituzioni a carico degli NNRTI e uso di doravirina

Doravirina non è stata valutata nei pazienti con fallimento virologico pregresso a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Le mutazioni associate agli NNRTI rilevate allo screening rientrano fra i criteri di

esclusione degli studi di Fase IIb/III. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica (vedere paragrafo 5.1). Non vi è evidenza clinica sufficiente a sostenere l'uso di doravirina nei pazienti con infezione da HIV-1 con evidenza di resistenza alla classe degli NNRTI.

#### Uso con induttori del CYP3A

Si deve prestare attenzione quando doravirina viene prescritta con medicinali che possono ridurre l'esposizione (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione è stata riportata una sindrome da riattivazione immunitaria. Durante la fase iniziale della terapia antiretrovirale di combinazione, i pazienti, il cui sistema immunitario è responsivo, possono sviluppare una risposta infiammatoria a infezioni opportunistiche indolenti o residue (come l'infezione da *Mycobacterium avium*, il citomegalovirus, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tubercolosi), che possono richiedere una valutazione e un trattamento ulteriori.

Nel contesto della riattivazione immunitaria sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves, l'epatite autoimmune, la polmiosite e la sindrome di Guillain-Barré); tuttavia, il tempo di insorgenza è più variabile e l'esordio può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Lattosio

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali su doravirina

Doravirina è metabolizzata principalmente dal CYP3A e i medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono influenzare la clearance di doravirina (vedere paragrafo 5.2). Doravirina non deve essere somministrata in concomitanza con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di doravirina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La co-somministrazione con l'induttore moderato del CYP3A rifabutina riduceva le concentrazioni di doravirina (vedere Tabella 1). Quando doravirina viene somministrata in concomitanza con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (le dosi devono essere assunte a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (le dosi devono essere assunte a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina e medicinali inibitori del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doravirina. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando doravirina viene somministrata in concomitanza con gli inibitori del CYP3A.

#### Effetti di doravirina su altri medicinali

È improbabile che doravirina alla dose di 100 mg una volta al giorno produca un effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni plasmatiche dei medicinali il cui assorbimento e/o la cui eliminazione dipendono da proteine di trasporto o che vengono metabolizzati da enzimi del CYP.

Tuttavia, la co-somministrazione di doravirina e il substrato sensibile del CYP3A midazolam ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 18 %, suggerendo che doravirina può

essere un debole induttore del CYP3A. Pertanto, si deve prestare attenzione quando doravirina viene somministrata in concomitanza con medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A che hanno anche una ristretta finestra terapeutica (ad es., tacrolimus e sirolimus).

#### Tabella delle interazioni

La Tabella 1 mostra le interazioni stabilite e altre interazioni potenziali con doravirina, ma l'elenco non è completo (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione è indicata come “↓” e nessuna variazione è indicata come “↔”).

**Tabella 1: Interazioni di doravirina con altri medicinali**

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
<b>Medicinali che riducono l'acidità</b>		
antiacido (idrossido di alluminio e magnesio in sospensione orale) (20 mL SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
pantoprazolo (40 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
omeprazolo	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina</b>		
lisinopril	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ lisinopril	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Antiandrogeni</b>		
enzalutamide	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>Antibiotici</b>		
nafcillina	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Anticonvulsivanti</b>		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoina	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
<b>Antidiabetici</b>		
metformina (1.000 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86; 1,03)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Antidiarroici</b>		
telotristat etile	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co- somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Agenti antigottosi e uricosurici</b>		
lesinurad	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co- somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Antimicobatterici</b>		
rifampicina in dose singola (600 mg SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina 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)	La co-somministrazione è controindicata.
rifampicina in dose multipla (600 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina 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) (Induzione del CYP3A)	
rifapentina	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
rifabutina (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina 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) (Induzione del CYP3A)	Se doravirina viene co- somministrata con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
<b>Antineoplastici</b>		
mitotano	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>Antipsicotici</b>		
tioridazina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Antifungini azolici</b>		
ketoconazolo (400 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↑ doravirina 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) (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
fluconazolo itraconazolo posaconazolo voriconazolo	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A4)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Calcioantagonisti</b>		
diltiazem verapamil	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Trattamento della fibrosi cistica</b>		
lumacaftor	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>Antagonisti del recettore per l'endotelina</b>		
bosentan	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Agenti antivirali per l'epatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirina 100 mg QD)	<p>↑ doravirina 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) (Inibizione del CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir 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)</p> <p>↔ grazoprevir 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)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina 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)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
sofosbuvir/velpatasvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
sofosbuvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
daclatasvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir+/-ritonavir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A da parte di ritonavir)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.



<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
dasabuvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
glecaprevir, pibrentasvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ribavirina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Integratori a base di erbe</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>Agenti antivirali per HIV</b>		
<b>Inibitori di fusione e di ingresso</b>		
enfuvirtide	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ enfuvirtide	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
maraviroc	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori della proteasi</b>		
inibitori della proteasi potenziati con ritonavir <sup>†</sup> (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)  ↔ inibitori della proteasi potenziati	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
inibitori della proteasi potenziati con cobicistat (darunavir, atazanavir)	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)  ↔ inibitori della proteasi potenziati	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
<b>Inibitori dell'integrasi</b>		
dolutegravir (50 mg QD, doravirina 200 mg QD)	↔ doravirina 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)  ↑ dolutegravir 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) (Inibizione del BCRP)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
raltegravir	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
elvitegravir potenziato con ritonavir <sup>†</sup>	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)  ↔ elvitegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
elvitegravir potenziato con cobicistat	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A) ↔ elvitegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</b>		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina 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)  ↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,05)  ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96; 1,42)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
abacavir	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ abacavir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
emtricitabina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ emtricitabina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
tenofovir alafenamide	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ tenofovir alafenamide	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Immunosoppressori</b>		
tacrolimus sirolimus	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzione del CYP3A)	Monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus poiché può essere necessario l'aggiustamento della dose di questi agenti.
<b>Inibitori della chinasi</b>		
dabrafenib	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Analgesici oppioidi</b>		
metadone 20-200 mg QD in dose personalizzata, doravirina 100 mg QD	↓ doravirina 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-metadone 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-metadone 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
buprenorfina naloxone	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ buprenorfina ↔ naloxone	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*</b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina</b>
<b>Contraccettivi orali</b>		
0,03 mg etinilestradiolo/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirina 100 mg QD	↔ etinilestradiolo AUC 0,98 (0,94; 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80; 0,87)  ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
norgestimato/etinilestradiolo	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ norgestimato/etinilestradiolo	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Potenziatori farmacocinetici</b>		
ritonavir (100 mg BID, doravirina 50 mg SD)	↑ doravirina 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) (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
cobicistat	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Psicostimolanti</b>		
modafinil	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co- somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
<b>Sedativi/ipnotici</b>		
midazolam (2 mg SD, doravirina 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Statine</b>		
atorvastatina (20 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
rosuvastatina simvastatina	Interazione non studiata.  Effetto atteso: ↔ rosuvastatina ↔ simvastatina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione IC = intervallo di confidenza; SD = dose singola; QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno *AUC <sub>0-∞</sub> per dose singola, AUC <sub>0-24</sub> per una volta al giorno. †Interazione valutata soltanto con ritonavir.		

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di doravirina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

#### *Registro delle gravidanze con antiretrovirali*

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti esposte a medicinali antiretrovirali in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Gli studi con doravirina sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di doravirina durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se doravirina sia escreta nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di doravirina nel latte (vedere paragrafo 5.3).

A causa della possibilità di trasmissione dell'HIV-1 e della possibilità di reazioni avverse gravi nei lattanti, alle madri deve essere data istruzione di non allattare se stanno assumendo Pifeltro.

### Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di doravirina sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di doravirina sulla fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pifeltro può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati riportati stanchezza, capogiro e sonnolenza durante il trattamento con doravirina (vedere paragrafo 4.8). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione ai fini della valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate a doravirina, sono state nausea (4 %) e cefalea (3 %).

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse con sospetta (almeno possibile) relazione al trattamento sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) o raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ).

**Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate a doravirina usata in associazione con altri antiretrovirali**

Frequenza	Reazioni avverse
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Raro	esantema pustoloso
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	ipofosfatemia
Raro	ipomagnesiemia

<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	sogni anormali, insonnia <sup>1</sup>
Non comune	incubo, depressione <sup>2</sup> , ansia <sup>3</sup> , irritabilità, stato confusionale, ideazione suicidaria
Raro	aggressività, allucinazione, disturbo dell'adattamento, umore alterato, sonnambulismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	cefalea, capogiro, sonnolenza
Non comune	disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, parestesia, ipertonia, scarsa qualità del sonno
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	ipertensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro	dispnea, ipertrofia delle tonsille
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	nausea, diarrea, flatulenza, dolore addominale <sup>4</sup> , vomito
Non comune	stipsi, fastidio addominale <sup>5</sup> , distensione addominale, dispepsia, feci molli <sup>6</sup> , disturbo della motilità gastrointestinale <sup>7</sup>
Raro	tenesmo rettale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	eruzione cutanea <sup>8</sup>
Non comune	prurito
Raro	dermatite allergica, rosacea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	mialgia, artralgia
Raro	dolore muscoloscheletrico
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Raro	lesione traumatica renale acuta, patologia renale, calcolo urinario, nefrolitiasi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	stanchezza
Non comune	astenia, malessere
Raro	dolore toracico, brividi, dolore, sete
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	alanina aminotransferasi aumentata <sup>9</sup>
Non comune	lipasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, amilasi aumentata, emoglobina diminuita
Raro	creatinfosfochinasi ematica aumentata

<sup>1</sup>insonnia comprende: insonnia, insonnia iniziale e disturbo del sonno

<sup>2</sup>depressione comprende: depressione, umore depresso, depressione maggiore e disturbo depressivo persistente

<sup>3</sup>ansia comprende: ansia e disturbo ansioso generalizzato

<sup>4</sup>dolore addominale comprende: dolore addominale e dolore addominale superiore

<sup>5</sup>fastidio addominale comprende: fastidio addominale e fastidio epigastrico

<sup>6</sup>feci molli comprendono: feci molli e feci anormali

<sup>7</sup>disturbo della motilità gastrointestinale comprende: disturbo della motilità gastrointestinale e movimenti intestinali frequenti

<sup>8</sup>eruzione cutanea comprende: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e orticaria

<sup>9</sup>alanina aminotransferasi aumentata comprende: alanina aminotransferasi aumentata e danno epatocellulare

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni sui potenziali segni e sintomi acuti di sovradosaggio con doravirina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, codice ATC: J05AG06

#### Meccanismo d'azione

Doravirina è un piridinone con funzione di inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa dell'HIV-1 che inibisce la replicazione dell'HIV-1 mediante inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1. Doravirina non inibisce le DNA polimerasi  $\alpha$  e  $\beta$  cellulari umane e la DNA polimerasi  $\gamma$  mitocondriale.

#### Attività antivirale in coltura cellulare

Doravirina ha dimostrato un valore  $EC_{50}$  di  $12,0 \pm 4,4$  nM contro ceppi di laboratorio HIV-1 wild-type quando testata in presenza del 100 % di siero umano normale, utilizzando cellule reporter MT4-GFP. Doravirina ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati primari di HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valori di  $EC_{50}$  compresi tra 1,2 nM e 10,0 nM.

#### Attività antivirale in associazione con altri medicinali antivirali per l'HIV

L'attività antivirale di doravirina non era antagonistica quando associata con gli NNRTI delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina, con gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir disoproxil o zidovudina, con gli inibitori della proteasi darunavir o indinavir, con l'inibitore della fusione enfuvirtide, con l'antagonista del co-recettore CCR5 maraviroc o con l'inibitore dell'integrasi raltegravir.

#### Resistenza

##### *In coltura cellulare*

Sono stati selezionati ceppi resistenti a doravirina in coltura cellulare a partire da HIV-1 wild-type di varie origini e vari sottotipi, nonché da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni di aminoacidi emerse, osservate nella RT, includevano: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. Nello studio *in vitro* non sono state selezionate mutazioni comuni di resistenza agli NNRTI (K103N, Y181C). La V106A (con un *fold change* di circa 19) si è manifestata come sostituzione iniziale nel sottotipo B del virus, e la V106A o M nel sottotipo A e C del virus. Successivamente sono emerse le sostituzioni F227(L/C/V) o L234I in aggiunta alla sostituzione V106 (doppi mutanti con un *fold change* > 100).

### *Negli studi clinici*

#### *Soggetti adulti naïve al trattamento*

Gli studi di Fase III, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, includevano pazienti non trattati in precedenza (n = 747) in cui le seguenti sostituzioni degli NNRTI erano parte dei criteri di esclusione: 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.

La resistenza *de novo*, di seguito riportata, è stata osservata nel sottogruppo per l'analisi di resistenza (soggetti con HIV-1 RNA superiore a 400 copie/mL al fallimento virologico o all'interruzione precoce dello studio e con dati sulla resistenza).

**Tabella 3: Sviluppo della resistenza fino alla settimana 96 nella popolazione in studio secondo l'analisi del protocollo definito al fallimento virologico + all'interruzione precoce**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotipo effettuato con successo, n	15	18	32	33
Resistenza genotipica a				
DOR o controllo (DRV o EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Struttura NRTI	2**	0	6	5
M184I/V da solo	2	0	4	4
K65R da solo	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

\*NRTI nel braccio DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); NRTI nel braccio DRV+r: FTC/TDF (335) o ABC/3TC (48)  
\*\*I soggetti hanno ricevuto FTC/TDF  
ABC = abacavir; FTC = emtricitabina; DRV = darunavir; r = ritonavir

Le sostituzioni di resistenza associate a doravirina emerse nella RT includevano una o più delle seguenti: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

#### *Soggetti adulti con soppressione virologica*

Lo studio DRIVE-SHIFT ha incluso pazienti con soppressione virologica (N = 670) senza anamnesi di fallimento del trattamento (vedere paragrafo "Esperienza clinica"). Un'assenza documentata di resistenza genotipica (prima di iniziare la prima terapia) a doravirina, lamivudina e tenofovir è stata parte dei criteri di inclusione per i pazienti che passavano da un regime a base di PI o INI. Le sostituzioni NNRTI di esclusione sono state quelle sopra elencate (studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD), ad eccezione delle sostituzioni RT K103N, G190A e Y181C (accettate nello studio DRIVE-SHIFT). La documentazione dell'analisi genotipica della resistenza pre-trattamento non è stata richiesta per i pazienti che passavano da un regime a base di NNRTI.

Nello studio clinico DRIVE-SHIFT, nessun soggetto ha sviluppato resistenza genotipica o fenotipica a DOR, 3TC o TDF durante le 48 settimane iniziali (passaggio immediato, N = 447) o le 24 settimane (passaggio ritardato, N = 209) di trattamento con DOR/3TC/TDF. Un soggetto ha sviluppato la mutazione RT M184M/I e resistenza fenotipica a 3TC e FTC durante il trattamento con il regime al basale. Nessuno dei 24 soggetti (11 nel gruppo di passaggio immediato, 13 nel gruppo di passaggio ritardato) con mutazioni NNRTI al basale (RT K103N, G190A o Y181C) ha presentato fallimento virologico fino alla Settimana 48 o al momento dell'interruzione del trattamento.



### Resistenza crociata

Doravirina è stata valutata in un numero limitato di pazienti con resistenza agli NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); alla settimana 48 tutti i pazienti presentavano una soppressione virologica < 40 copie/mL. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica.

I ceppi di laboratorio dell'HIV-1 che ospitano le comuni mutazioni associate a NNRTI K103N, Y181C o le sostituzioni K103N/Y181C nella RT presentano una riduzione della sensibilità a doravirina di 3 volte inferiore rispetto al virus wild-type, quando valutati in presenza del 100 % di siero normale umano. Negli studi *in vitro* doravirina è stata in grado di sopprimere le seguenti sostituzioni associate agli NNRTI: K103N, Y181C e G190A a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Un gruppo di 96 diversi isolati clinici contenenti mutazioni associate agli NNRTI è stato valutato per la sensibilità a doravirina in presenza del 10 % di siero bovino fetale. Gli isolati clinici che contengono la sostituzione Y188L o le sostituzioni V106 in associazione a A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F hanno evidenziato una ridotta sensibilità a doravirina di 100 volte superiore. Le altre sostituzioni associate agli NNRTI stabilite hanno determinato un *fold change* pari a 5-10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Non è nota la rilevanza clinica di una riduzione della sensibilità di 5-10 volte.

Le sostituzioni associate alla resistenza a doravirina emerse durante il trattamento possono conferire resistenza crociata a efavirenz, rilpivirina, nevirapina ed etravirina. Dei 7 soggetti che hanno sviluppato livelli elevati di resistenza a doravirina negli studi registrativi, 6 soggetti hanno sviluppato resistenza fenotipica a EFV e nevirapina, 3 soggetti a rilpivirina e 2 soggetti hanno sviluppato resistenza parziale a etravirina sulla base del test *Monogram Phenosense*.

### Esperienza clinica

#### *Soggetti adulti naïve al trattamento*

L'efficacia di doravirina si basa sull'analisi dei dati raccolti nell'arco di 96 settimane in due studi clinici di Fase III, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con controllo attivo (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) in soggetti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale (n = 1.494). Per le sostituzioni associate agli NNRTI che erano parte dei criteri di esclusione, fare riferimento al paragrafo "Resistenza".

Nello studio DRIVE-FORWARD, 766 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina 100 mg o darunavir + ritonavir 800+100 mg una volta al giorno, ciascuno in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selezionati dallo sperimentatore. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 33 anni (range 18-69 anni), l'86 % aveva una conta di cellule T CD4<sup>+</sup> > 200 cellule/mm<sup>3</sup>, l'84 % era di sesso maschile, il 27 % era di razza non bianca, il 4 % aveva co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, il 10 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 20 % aveva HIV-1 RNA superiore a 100.000 copie/mL, il 13 % era trattato con ABC/3TC e l'87 % era trattato con FTC/TDF; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nello studio DRIVE-AHEAD, 728 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oppure efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) una volta al giorno. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 31 anni (range 18-70 anni), l'85 % era di sesso maschile, il 52 % era di razza non bianca, il 3 % aveva co-infezione da epatite B o C, il 14 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 21 % aveva HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL e il 12 % aveva una conta di cellule T CD4<sup>+</sup> < 200 cellule/mm<sup>3</sup>; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati degli studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD alla settimana 48 e 96. I regimi a base di doravirina hanno dimostrato un'efficacia coerente tra fattori demografici e prognostici al basale.

**Tabella 4: Risposta di efficacia (< 40 copie/mL, approccio *Snapshot*) negli studi registrativi**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Settimana 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (IC 95 %)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Settimana 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differenza (IC 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
<b>Risultato alla settimana 48 (&lt; 40 copie/mL) per fattori al basale</b>				
HIV-1 RNA copie/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 %)
Conta CD4, cellule/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 di base con gli NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Sottotipo virale				
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>Variatione media di CD4 rispetto al basale</b>				
Settimana 48	193	186	198	188
Settimana 96	224	207	238	223

\*Per la settimana 96, alcuni soggetti con HIV-1 RNA mancante sono stati esclusi dall'analisi.

Lo studio P007 è stato uno studio clinico di Fase IIb su soggetti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale (n = 340). Nella Parte I, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere una delle 4 dosi di doravirina o EFV, ciascuna in associazione a FTC/TDF. Dopo la settimana 24, tutti i soggetti randomizzati a ricevere doravirina sono passati al trattamento con (o hanno proseguito il trattamento con) doravirina 100 mg. Altri soggetti sono stati randomizzati nella Parte II a ricevere doravirina 100 mg o EFV, ciascuno in associazione a FTC/TDF. In entrambe le parti dello studio clinico, doravirina ed EFV sono stati somministrati in cieco, mentre FTC/TDF sono stati somministrati in aperto.

**Tabella 5: Risposta di efficacia alla settimana 24 (approccio *Snapshot*)**

	Doravirina 25 mg  (N=40) n (%)	Doravirina 50 mg  (N=43) n (%)	Doravirina 100 mg  (N=42) n (%)	Doravirina 200 mg  (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg  (N=42) n (%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 copie/mL</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Differenze di trattamento<sup>†</sup> (IC 95 %)<sup>††</sup></b>	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
<b>Variazione media di CD4 rispetto al basale (cellule/mm<sup>3</sup>)<sup>**</sup></b>	154	113	134	141	121
<sup>†</sup> Un valore positivo che favorisce doravirina rispetto ad efavirenz <sup>††</sup> IC 95 % sono stati calcolati utilizzando il metodo di Miettinen e Nurminen con pesi proporzionali alla dimensione di ogni strato (screening HBV-1 RNA > 100,000 copie/mL o ≤ 100,000 copie/mL) <sup>**</sup> Approccio alla gestione dei dati mancanti: approccio al fallimento osservato (OF). La conta delle cellule CD4 al basale è stata riportata per i soggetti che hanno interrotto la terapia assegnata a causa della mancanza di efficacia. Nota: sia doravirina che efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

*Soggetti adulti con soppressione virologica*

L'efficacia del passaggio da un regime al basale costituito da due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in associazione a un PI potenziato con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenziato con cobicistat, o un NNRTI a DOR/3TC/TDF è stata valutata in uno studio randomizzato, in aperto (DRIVE-SHIFT), in adulti con infezione da HIV-1 e con soppressione virologica. I soggetti devono aver avuto soppressione virologica (HIV-1 RNA < 40 copie/mL) nel loro regime al basale per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio, senza anamnesi di fallimento virologico e assenza documentata di sostituzioni RT che conferiscono resistenza a doravirina, lamivudina e tenofovir (vedere paragrafo "Resistenza"). I soggetti sono stati randomizzati al passaggio a DOR/3TC/TDF al basale [N = 447, *Immediate Switch Group (ISG)*], o a rimanere nel loro regime al basale fino alla Settimana 24, a questo punto sono passati a DOR/3TC/TDF [N = 223, *Delayed Switch Group (DSG)*]. Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 43 anni, il 16 % era di sesso femminile e il 24 % era di razza non bianca.

Nello studio DRIVE-SHIFT un passaggio immediato a DOR/3TC/TDF alla Settimana 48 è stato dimostrato non inferiore rispetto al proseguimento del regime al basale alla Settimana 24, come valutato dalla percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL. I risultati del trattamento sono mostrati nella Tabella 6. Nel confronto alla Settimana 24 dello studio sono stati osservati risultati coerenti in ciascun gruppo di trattamento.

**Tabella 6: Risposta di efficacia (approccio *Snapshot*) nello studio DRIVE-SHIFT**

<b>Risultato</b>	<b>DOR/3TC/TDF una volta al giorno ISG Settimana 48 N = 447</b>	<b>Regime al basale DSG Settimana 24 N = 223</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 copie/mL</b>	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
<b>Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA &lt; 40 copie/mL per regime al basale ricevuto</b>		
PI potenziato con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenziato con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA &lt; 40 copie/mL per conta di cellule T CD4<sup>+</sup> al basale (cellule/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 cellule/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellule/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
<b>HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL<sup>†</sup></b>	3 %	4 %
<b>Nessun dato virologico entro la finestra temporale</b>	8 %	3 %
Studio interrotto a causa di evento avverso (EA) o decesso <sup>‡</sup>	3 %	0
Studio interrotto per altre ragioni <sup>§</sup>	4 %	3 %
Nello studio ma dati mancanti nella finestra	0	0
<p>*L'IC 95 % per la differenza di trattamento è stato calcolato usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati.</p> <p><sup>†</sup>Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento con il medicinale dello studio o lo studio prima della Settimana 48 per l'ISG o prima della Settimana 24 per il DSG per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL nella finestra della Settimana 48 per l'ISG e nella finestra della Settimana 24 per il DSG.</p> <p><sup>‡</sup>Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso (EA) o decesso se questo non ha determinato nessun dato virologico nel trattamento durante la finestra specificata.</p> <p><sup>§</sup>Altre ragioni comprendono: perdita di follow-up, non conformità con il medicinale dello studio, decisione del medico, deviazione dal protocollo, rinuncia del soggetto.</p> <p>Regime al basale = PI potenziato con ritonavir o cobicistat (specificatamente atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenziato con cobicistat o NNRTI (specificatamente efavirenz, nevirapina o rilpivirina), ciascuno somministrato con due NRTI.</p>		

#### Interruzione a causa di eventi avversi

In un'analisi aggregata basata sui dati combinati ottenuti da due studi clinici su soggetti naïve al trattamento (P007 e DRIVE-AHEAD), è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti che hanno interrotto il trattamento per un evento avverso entro la settimana 48 nei gruppi combinati trattati con doravirina (100 mg) (2,8%) rispetto al gruppo di trattamento con EFV combinato (6,1%) (differenza tra trattamenti pari a -3,4%, valore p 0,012).

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con doravirina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) descritta nella decisione del piano d'investigazione pediatrica (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) nell'indicazione autorizzata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La farmacocinetica di doravirina è stata studiata in soggetti sani e in soggetti con infezione da HIV-1. La farmacocinetica di doravirina è simile nei soggetti sani e nei soggetti con infezione da HIV-1. Lo stato stazionario è stato generalmente raggiunto il giorno 2 con una somministrazione una volta al giorno, con tassi di accumulo da 1,2 a 1,4 per  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{24}$ . Di seguito sono riportati i dati relativi alla farmacocinetica di doravirina allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di 100 mg una volta al giorno in soggetti con infezione da HIV-1, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Parametro MG (% CV)	$AUC_{0-24}$ $\mu\text{M h}$	$C_{max}$ $\mu\text{M}$	$C_{24}$ nM
Doravirina 100 mg una volta al giorno	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

MG: media geometrica, % CV: coefficiente geometrico di variazione

In seguito alla somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 2 ore dopo la somministrazione. Doravirina ha una biodisponibilità assoluta stimata approssimativamente di 64 % per la compressa da 100 mg.

### Effetto del cibo sull'assorbimento orale

La somministrazione di una singola compressa di doravirina con un pasto ad alto contenuto di grassi in soggetti sani ha prodotto un aumento di doravirina del 16 % e del 36 %, rispettivamente, dei valori di  $AUC$  e di  $C_{24}$ , mentre la  $C_{max}$  non è stata significativamente modificata.

### Distribuzione

Sulla base della somministrazione di una microdose per via endovenosa, il volume di distribuzione di doravirina è pari a 60,5 L. Doravirina si lega per circa il 76 % alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione

Sulla base dei dati *in vitro*, doravirina viene principalmente metabolizzata dal CYP3A.

### Eliminazione

Doravirina ha un'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) di circa 15 ore. Doravirina viene principalmente eliminata attraverso il metabolismo ossidativo mediato dal CYP3A4. L'escrezione biliare del medicinale non modificato può contribuire all'eliminazione di doravirina, ma tale via di eliminazione non è ritenuta significativa. L'escrezione del medicinale non modificato è minore attraverso l'escrezione urinaria.

### Compromissione renale

L'escrezione renale di doravirina è minore. In uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione renale severa e 8 soggetti senza compromissione renale, l'esposizione alla dose singola di doravirina era del 31 % più elevata nei soggetti con compromissione renale severa. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione che includeva soggetti con una  $CrCl$  tra 17 e 317 mL/min, la funzione renale non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di doravirina. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale o nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Doravirina è principalmente metabolizzata ed eliminata a livello epatico. Non è stata riscontrata una differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di doravirina in uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione epatica moderata (classificati con un punteggio di Child-Pugh B principalmente determinato da un aumento dei punteggi per encefalopatia e ascite) e 8 soggetti senza compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con

compromissione epatica lieve o moderata. Doravirina non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

#### Anziani

In uno studio clinico di Fase I o in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, sebbene sia stato incluso un numero limitato di soggetti di età pari o superiore a 65 anni (n = 36), non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di doravirina in soggetti di almeno 65 anni di età rispetto a soggetti di età inferiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

#### Sesso

Non sono state individuate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra uomini e donne per doravirina.

#### Razza

Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di doravirina sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione relativa a doravirina in soggetti sani e con infezione da HIV-1.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità riproduttiva

Sono stati condotti studi sulla riproduzione, con la somministrazione orale di doravirina, in ratti e conigli ad esposizioni di circa 9 volte (ratti) e 8 volte (conigli) l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (*recommended human dose* RHD), senza effetti sullo sviluppo embrio-fetale (ratti e conigli) o pre/post-natale (ratti). Gli studi su femmine gravide di ratto e di coniglio hanno mostrato che doravirina viene trasferita al feto attraverso la placenta, con concentrazioni plasmatiche fetali fino al 40 % (conigli) e al 52 % (ratti) delle concentrazioni materne osservate al Giorno 20 di gestazione.

Doravirina era escreta nel latte dei ratti in allattamento dopo somministrazione orale, con concentrazioni nel latte di circa 1,5 volte le concentrazioni riscontrate nel plasma materno.

#### Cancerogenesi

Studi a lungo termine di cancerogenesi di doravirina per via orale sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni stimate fino a 6 volte (topi) e 7 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

#### Mutagenesi

Doravirina non è risultata genotossica in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*.

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità, sulla capacità di accoppiamento o sullo sviluppo embrionale precoce quando doravirina è stata somministrata nel ratto fino a 7 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)

Ipromellosa acetato succinato

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470b)

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Cera carnauba (E903)

Ipromellosa (E464)

Lattosio monoidrato

Titanio diossido(E171)

Triacetina (E1518)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

Dopo la prima apertura del flacone utilizzare entro 35 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flacone vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni scatola contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene ed essiccante in gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### Imballaggio esterno

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pifeltro 100 mg compresse rivestite con film  
doravirina

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale. Deglutire intera.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Pifeltro

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Etichetta del flacone**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pifeltro 100 mg compresse rivestite con film  
doravirina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1332/001

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Pifeltro 100 mg compresse rivestite con film doravirina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Pifeltro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pifeltro
3. Come prendere Pifeltro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pifeltro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Pifeltro e a cosa serve**

##### **Cos'è Pifeltro**

Pifeltro è usato nel trattamento dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "medicinali antiretrovirali".

Pifeltro contiene il principio attivo doravirina, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

##### **A cosa serve Pifeltro**

Pifeltro è usato nel trattamento dell'infezione da HIV nei pazienti di età pari o superiore a 18 anni. L'HIV è il virus responsabile dell'AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita). Non deve assumere Pifeltro se il medico le ha detto che il virus che causa la sua infezione è resistente a doravirina.

Pifeltro deve essere usato in associazione con altri medicinali per l'HIV.

##### **Come funziona Pifeltro**

Quando usato con altri medicinali, Pifeltro agisce impedendo all'HIV di produrre più virus nell'organismo. Ciò aiuterà a:

- ridurre la quantità di HIV nel sangue (chiamata "carica virale")
- aumentare il numero di globuli bianchi chiamati "T CD4<sup>+</sup>". Ciò può contribuire a rafforzare il suo sistema immunitario e ridurre il rischio di decesso precoce o di contrarre infezioni poiché il suo sistema immunitario è debole.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Pifeltro

### Non prenda Pifeltro:

- se è allergico a doravirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.
- se sta prendendo i seguenti medicinali:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicinali per le crisi epilettiche)
  - rifampicina, rifapentina (medicinali per la tubercolosi)
  - erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un rimedio a base di erbe usato per la depressione e l'ansia) o prodotti che lo contengono
  - mitotano (un medicinale usato per trattare il cancro)
  - enzalutamide (un medicinale usato per trattare il cancro della prostata)
  - lumacaftor (un medicinale usato per trattare la fibrosi cistica)

Non prenda Pifeltro se presenta una delle condizioni sopra elencate. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Pifeltro. Vedere anche paragrafo "Altri medicinali e Pifeltro".

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Pifeltro.

### Trasmissione dell'HIV ad altri

L'infezione da HIV si trasmette attraverso il contatto con il sangue o attraverso il contatto sessuale con una persona affetta da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo Pifeltro, sebbene una terapia efficace riduca il rischio. Consulti il medico su cosa fare per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

Tale condizione può verificarsi quando inizia a prendere un qualsiasi medicinale per l'infezione da HIV, incluso questo medicinale. Il suo sistema immunitario può diventare più forte e può iniziare a combattere le infezioni rimaste per molto tempo nascoste nel suo organismo. Informi immediatamente il medico se inizia ad avere nuovi sintomi dopo l'inizio del trattamento con il medicinale per l'infezione da HIV.

Possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

### Bambini e adolescenti

**Questo medicinale non deve essere somministrato a soggetti di età inferiore a 18 anni.** L'uso di Pifeltro nei pazienti di età inferiore a 18 anni non è stato ancora studiato.

### Altri medicinali e Pifeltro

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché altri medicinali possono influire sul modo in cui agisce Pifeltro e Pifeltro può influire sul modo in cui agiscono altri medicinali.

Ci sono alcuni medicinali che non deve prendere con Pifeltro. Vedere l'elenco al paragrafo "Non prenda Pifeltro".

Consulti il medico prima di prendere i seguenti medicinali con Pifeltro, poiché il medico può avere la necessità di modificare la dose dei suoi medicinali:

- bosentan (un medicinale usato per trattare le malattie polmonari)
- dabrafenib (un medicinale usato per trattare il cancro della pelle)
- lesinurad (un medicinale usato per trattare la gotta)
- modafinil (un medicinale usato per trattare l'eccessiva sonnolenza)
- nafcillina (un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche)
- rifabutina (un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi)
- telotristat etile (un medicinale usato per trattare la diarrea nei soggetti con sindrome carcinoide)
- tioridazina (un medicinale usato per trattare le condizioni psichiatriche come la schizofrenia)

Se il medico decide che deve prendere questi medicinali con Pifeltro, deve essere presa una compressa di doravirina due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).

Il medico può controllare i livelli del sangue o monitorare gli effetti collaterali se prende i seguenti medicinali con Pifeltro:

- sirolimus (un medicinale usato per controllare la risposta immunitaria del suo organismo dopo un trapianto)
- tacrolimus (un medicinale usato per controllare la risposta immunitaria del suo organismo dopo un trapianto)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico per i rischi e i benefici legati all'assunzione di Pifeltro. È preferibile evitare l'assunzione di questo medicinale durante la gravidanza. Questo poiché questo medicinale non è stato studiato in gravidanza e non è noto se può essere dannoso per il bambino mentre è in corso la gravidanza.

Le donne con infezione da HIV non devono allattare poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno. Si rivolga al medico per sapere qual è il modo migliore di nutrire il suo bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Presti attenzione quando guida o va in bicicletta o usa macchinari se le gira la testa, si sente stanco o avverte sonnolenza dopo avere preso questo medicinale.

### **Le compresse di Pifeltro contengono lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza al lattosio, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Pifeltro**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere. Questo medicinale deve essere usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.

### **Quanto prenderne**

La dose raccomandata è di 1 compressa una volta al giorno. Se prende alcuni medicinali, il medico può avere la necessità di modificare la quantità di doravirina che lei prende. Vedere paragrafo "Altri medicinali e Pifeltro" per l'elenco dei medicinali.

### **Prendere questo medicinale**

- Deglutisca la compressa intera (non frantumare o masticare).
- Questo medicinale può essere preso con il cibo o tra un pasto e l'altro.

### **Se prende più Pifeltro di quanto deve**

Non prenda una dose maggiore rispetto a quella raccomandata. Se accidentalmente prende una dose superiore, contatti il medico.

### **Se dimentica di prendere Pifeltro**

- È importante non dimenticare o saltare alcuna dose di questo medicinale.
- Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se la dose successiva è prevista entro le 12 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva all'orario previsto. Quindi prosegua il trattamento come prima.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se ha qualsiasi dubbio su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Pifeltro**

Non rimanga senza questo medicinale. Rinnovi la prescrizione o si rivolga al medico prima che sia del tutto terminato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver parlato prima con il medico.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- sogni anormali, difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa, capogiro, sonnolenza
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, mal di stomaco, vomito, gas intestinale (flatulenza)
- eruzione cutanea
- sensazione di stanchezza

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- un aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALT)

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- incubi, depressione, ansia, irritabilità, confusione, pensieri suicidari
- problemi di concentrazione, problemi di memoria, formicolio alle mani e ai piedi, rigidità muscolare, scarsa qualità del sonno
- pressione del sangue alta
- stitichezza, fastidio allo stomaco, stomaco gonfio (distensione addominale), indigestione, feci molli, spasmi dello stomaco
- prurito
- dolore muscolare, dolore articolare
- sensazione di debolezza, sensazione generale di malessere

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- una diminuzione dei livelli di fosfato
- un aumento dei livelli degli enzimi epatici (AST)
- un aumento dei livelli di lipasi
- un aumento dei livelli di amilasi
- una diminuzione dei livelli di emoglobina

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1.000

- aggressività, allucinazioni, difficoltà ad adeguarsi ai cambiamenti, cambiamenti dell'umore, sonnambulismo
- difficoltà a respirare, tonsille ingrossate
- sensazione di non completa defecazione
- infiammazione della pelle causata da allergia, arrossamento delle guance, del naso, del mento o della fronte, protuberanze o brufoli sul viso
- danno ai reni, problemi renali, calcoli ai reni
- dolore al torace, sensazione di freddo, dolore, sete

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- una diminuzione dei livelli di magnesio
- un aumento dei livelli di creatinfosfochinasi

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Pifeltro**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo "Scad.". Questo medicinale deve essere utilizzato entro 35 giorni dopo la prima apertura del flacone.
- Il flacone contiene un essiccante che protegge le compresse dall'umidità. Conservi l'essiccante all'interno del flacone e non lo getti finché non ha finito di prendere tutto il medicinale.
- Tenga il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Pifeltro**

- Il principio attivo è doravirina 100 mg.
- Gli altri componenti sono croscarmellosa sodica E468, ipromellosa acetato succinato, lattosio monoidrato, magnesio stearato E470b, cellulosa microcristallina E460 e silice colloidale anidra E551. Le compresse sono rivestite con un film realizzato con materiale contenente i seguenti componenti: cera carnauba E903, ipromellosa E464, lattosio monoidrato, titanio diossido E171 e triacetina E1518.

### **Descrizione dell'aspetto di Pifeltro e contenuto della confezione**

Pifeltro è disponibile in compressa bianca, di forma ovale, rivestita con film e con impresso il logo dell'azienda e "700" su un lato e liscia sull'altro.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.