

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pifeltro 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 222 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, ovalna tableta dimenzija 19,00 mm x 9,50 mm, s utisnutim logotipom proizvođača i oznakom „700” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pifeltro je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg s infekcijom virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez prethodnih ili trenutačnih dokaza rezistencije na lijekove iz skupine nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Prilagodba doze

Ako se Pifeltro primjenjuje istodobno s rifabutinom, treba uzimati jednu tabletu lijeka Pifeltro od 100 mg dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena doravirina s drugim umjerenim induktorima CYP3A nije se ocjenjivala, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istodobna primjena s drugim umjerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcilin, modafinil, etiltelotristat) ne može izbjeći, potrebno je uzimati jednu tabletu lijeka Pifeltro od 100 mg dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).

Propuštena doza

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu lijeka Pifeltro, a od propuštene doze je prošlo manje od 12 sati, treba je uzeti što je prije moguće i zatim nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Ako je

od propuštene doze prošlo više od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego treba uzeti sljedeću predviđenu dozu prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti 2 doze odjednom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin se nije ispitivao u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nije poznato hoće li se izloženost doravirinu povećati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporučuje oprez kada se doravirin primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pifeltro u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Pifeltro se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom ili bez nje, a tableta se mora progutati cijela (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima koji su snažni induktori enzima citokroma P450 CYP3A kontraindicirana je jer se očekuju značajna sniženja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti učinkovitost lijeka Pifeltro (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ti lijekovi uključuju, između ostalih:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin, rifapentin
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je i primjena doravirina

Doravirin se nije ocjenjivao u bolesnika s izostankom virološkog odgovora tijekom prethodnog liječenja bilo kojom drugom antiretrovirusnom terapijom. Mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je utvrđene pri probiru bile su dio isključnih kriterija u ispitivanjima faze IIb/III. Nije utvrđena granična vrijednost za smanjenje osjetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI-je, koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti (vidjeti dio 5.1). Nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi podržali primjenu doravirina u bolesnika zaraženih HIV-1, a u kojih je dokazana rezistencija na NNRTI-je.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Nakon stavljanja lijeka u promet uz režime liječenja koji su uključivali doravirin prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (vidjeti dio 4.8). Prilikom propisivanja lijeka, bolesnici se moraju upozoriti na znakove i simptome kožnih nuspojava. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave istih. U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah obustaviti primjenu režima koji uključuju doravirin i razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno). Potrebno je pažljivo pratiti kliničko stanje, te uvesti odgovarajuće liječenje. Ukoliko se uz primjenu režima koji su uključivali doravirin u bolesnika razvila ozbiljna reakcija poput toksične epidermalne nekrolize, ni u jednom trenutku ne smije se ponovo započeti liječenje tog bolesnika režimima koji uključuju doravirin.

Primjena s induktorima CYP3A

Potreban je oprez pri propisivanju doravirina zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost doravirinu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika liječenih kombiniranom antiretrovirusnom terapijom prijavljen je sindrom imunološke reaktivacije. Tijekom početne faze kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, u bolesnika čiji imunosni sustav odgovori na liječenje može se razviti upalni odgovor na indolentne ili rezidualne oportunističke infekcije (kao što su infekcija izazvana *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ili tuberkuloza), što može zahtijevati daljnju ocjenu i liječenje.

U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, polimiozitis i Guillain-Barréov sindrom); međutim, vrijeme do pojave je različito i ti se poremećaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na doravirin

Budući da se doravirin primarno metabolizira putem CYP3A, očekuje se da će lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A utjecati na klirens doravirina (vidjeti dio 5.2). Doravirin se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji su snažni induktori enzima CYP3A jer se očekuju značajna sniženja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti učinkovitost doravirina (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Istodobna primjena s umjerenim induktorom CYP3A rifabutinom snizila je koncentracije doravirina (vidjeti Tablicu 1). Kada se doravirin istodobno primjenjuje s rifabutinom, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dvaput na dan (doze je potrebno uzeti u razmaku od približno 12 sati) (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena doravirina s drugim umjerenim induktorima CYP3A nije se ocjenjivala, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istodobna primjena s drugim umjerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etilotelotristatom) ne može izbjeći, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dvaput na dan (doze je potrebno uzeti u razmaku od približno 12 sati) (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena doravirina i lijekova koji su inhibitori CYP3A može povisiti koncentracije doravirina u plazmi. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu kada se doravirin primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A.

Učinci doravirina na druge lijekove

Nije vjerojatno da će doza doravirina od 100 mg jedanput na dan klinički značajno utjecati na koncentracije lijekova u plazmi čija apsorpcija i/ili eliminacija ovise o transportnim proteinima ili koji se metaboliziraju putem CYP enzima.

Međutim, istodobna primjena doravirina i CYP3A osjetljivog supstrata midazolama smanjila je izloženost midazolamu za 18%, što ukazuje na to da bi doravirin mogao biti slab induktor CYP3A. Stoga je potreban oprez kada se doravirin primjenjuje istodobno s lijekovima koji su CYP3A osjetljivi supstrati i koji uz to imaju i usku terapijsku širinu (npr. takrolimus i sirolimus).

Tablica interakcija

U Tablici 1 navode se utvrđene i druge potencijalne interakcije između doravirina i drugih lijekova, ali ona ne uključuje sve moguće interakcije (povećanje je označeno kao ↑, smanjenje kao ↓, a stanje bez promjene kao ↔).

Tablica 1: Interakcije doravirina s drugim lijekovima

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline		
antacid (aluminijev i magnezijev hidroksid u obliku oralne suspenzije) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
omeprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima		
lizinopril	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ lizinopril	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antiandrogeni		
enzalutamid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
Antibiotici		
nafcilin	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Antikonvulzivi		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Antidijabetici		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antidijaroici		
etiltelotristat	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Lijekovi za liječenje gihta i urikozurici		
lesinurad	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Antimikobakterijski lijekovi		
jednokratna doza rifampicina (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
višestruke doze rifampicina (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcija CYP3A)	
rifapentin	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcija CYP3A)	Ako se doravirin primjenjuje istodobno s rifabutinom, dozu doravirina treba povećati na 100 mg dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Antineoplastici		
mitotan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Azolni antimikotici		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A4)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem verapamil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Terapija za cističnu fibrozu		
lumakaftor	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Antagonisti endotelinskih receptora		
bosentan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
Antivirolici za liječenje hepatitisa C		
elbasvir + grazoprevir (elbasvir 50 mg QD + grazoprevir 200 mg QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inhibicija CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ledipasvir + sofosbuvir (ledipasvir 90 mg SD + sofosbuvir 400 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir/velpatasvir	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
daklatasvir	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir i dasabuvir +/- ritonavir	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A zbog ritonavira)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
dasabuvir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
glekaprevir, pibrentasvir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ribavirin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni pripravci		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Antiviroci za liječenje HIV infekcije		
Inhibitori fuzije i ulaska u stanicu		
enfuvirtid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Nije potrebno prilagođavati dozu.
maravirok	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ maravirok	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori proteaze		
inhibitori proteaze pojačani ritonavirom [†] (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ pojačani inhibitori proteaze	Nije potrebno prilagođavati dozu.
inhibitori proteaze pojačani kobicistatom (darunavir, atazanavir)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ pojačani inhibitori proteaze	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
Inhibitori prijenosa lanca integraze		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C_{max} 1,06 (0,88; 1,28) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C_{max} 1,43 (1,20; 1,71) C₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (inhibicija BCRP-a)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
raltegravir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
elvitegravir pojačan ritonavinom [†]	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ elvitegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
elvitegravir pojačan kobicistatom	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ elvitegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> , NRTI)		
tenofovirdizoproksil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lamivudin + tenofovirdizoproksil (lamivudin 300 mg SD + tenofovirdizoproksil 245 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
abakavir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ abakavir	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
emtricitabin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
tenofoviralfenamid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↔ tenofoviralfenamid	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Imunosupresivi		
takrolimus sirolimus	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A)	Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u krvi jer će možda biti potrebno prilagoditi doze tih lijekova.
Inhibitori kinaze		
dabrafenib	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Opioidni analgetici		
metadon individualizirana doza od 20 - 200 mg QD, doravirin 100 mg QD	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
buprenorfin nalokson	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)*	Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom
norgestimat/etinilestradiol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ norgestimat/etinilestradiol	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Farmakokinetički pojačivači		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
kobicistat	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Psihostimulansi		
modafinil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).
Sedativi/hipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Statini		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
rosuvastatin simvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ rosvastatin ↔ simvastatin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = nema promjene CI (engl. <i>Confidence Interval</i>) = interval pouzdanosti; SD (engl. <i>single dose</i>) = jednokratna doza; QD (<i>quaque die</i>) = doziranje jedanput na dan; BID (<i>bis in die</i>) = doziranje dvaput na dan *AUC _{0-∞} za jednokratnu dozu, AUC ₀₋₂₄ za primjenu jedanput na dan. †Interakcija se ispitivala samo uz ritonavir.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni doravirina u trudnica ograničeni.

Registar trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima

Radi praćenja ishoda trudnoće za majku i fetus u bolesnica koje su tijekom trudnoće bile izložene antiretrovirusnim lijekovima, uspostavljen je Registar trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima. Pozivaju se liječnici da takve bolesnice prijave u registar.

Ispitivanja doravirina na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu doravirina u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se doravirin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se doravirin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku doravirina na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke doravirina na plodnost pri razinama izloženosti višima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene kliničke doze (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pifeltro malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti o tome da su tijekom liječenja doravirinom prijavljeni umor, omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). O tome je potrebno voditi računa kada se ocjenjuje bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 3 s doravirinom i 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina (4%) i glavobolja (3%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja faze 3 s doravirinom i 2 NRTI-ja (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT i DRIVE AHEAD) i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s doravirinom primijenjenim u kombinaciji s drugim antiretroviroticima

Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
rijetko	pustularni osip
Poremećaji metabolizma i prehrane	
manje često	hipofosfatemija
rijetko	hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
često	neuobičajeni snovi, nesanica ¹
manje često	noćna mora, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, konfuzija, suicidalne misli

Učestalost	Nuspojave
rijetko	agresivnost, halucinacija, poremećaj prilagodbe, promjena raspoloženja, somnambulizam
Poremećaji živčanog sustava	
često	glavobolja, omaglica, somnolencija
manje često	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, parestezija, hipertoničnost, loša kvaliteta sna
Krvožilni poremećaji	
manje često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
rijetko	dispneja, hipertrofija krajnika
Poremećaji probavnog sustava	
često	mučnina, proljev, flatulencija, bol u abdomenu ⁴ , povraćanje
manje često	konstipacija, nelagoda u abdomenu ⁵ , distenzija abdomena, dispepsija, mekana stolica ⁶ , poremećaj gastrointestinalnog motiliteta ⁷
rijetko	rektalni tenezmus
Poremećaji jetre i žuči	
nepoznato	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	osip ⁸
manje često	pruritus
rijetko	alergijski dermatitis, rozacea
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	mialgija, artralgijska
rijetko	bol u kostima i mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
rijetko	akutna ozljeda bubrega, poremećaj bubrega, mokraćni kamenac, nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor
manje često	astenija, malaksalost
rijetko	bol u prsnoj koži, zimica, bol, žeđ
Pretrage	
često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ⁹
manje često	povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti amilaze, snižene vrijednosti hemoglobina
rijetko	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi
¹ nesanica uključuje: nesanicu, početnu nesanicu i poremećaj spavanja ² depresija uključuje: depresiju, depresivno raspoloženje, veliki depresivni poremećaj i perzistirajući depresivni poremećaj ³ anksioznost uključuje: anksioznost i generalizirani anksiozni poremećaj ⁴ bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena ⁵ nelagoda u abdomenu uključuje: nelagodu u abdomenu i nelagodu u epigastriju ⁶ mekana stolica uključuje: mekanu stolicu te abnormalnu stolicu ⁷ poremećaj gastrointestinalnog motiliteta uključuje: poremećaj gastrointestinalnog motiliteta i učestala pražnjenja crijeva ⁸ osip uključuje: osip, makularni osip, eritemski osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip i urtikariju ⁹ povišene vrijednosti alanin aminotransferaze uključuju: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i hepatocelularnu ozljedu	

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Uz režime liječenja koji su uključivali doravirin prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), kao što je toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost doravirina kao jedne od sastavnica doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila ocjenjivala se tijekom 48 tjedana u sklopu otvorenog ispitivanja (IMPAACT 2014 (Protokol 027)), provedenog u 45 pedijatrijskih bolesnika s HIV-1 infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina koji su postigli virološku supresiju ili koji prethodno nisu bili liječeni. Sigurnosni profil u pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema informacija o mogućim akutnim simptomima i znakovima predoziranja doravirinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sistemsku primjenu, ATK oznaka: J05AG06

Mehanizam djelovanja

Doravirin je piridinonski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1 koji inhibira replikaciju HIV-1 nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze (RT) HIV-1. Doravirin ne inhibira humane stanične DNA polimeraze α i β ni mitohondrijsku DNA polimerazu γ .

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

Doravirin je iskazao vrijednost EC_{50} od $12,0 \pm 4,4$ nM protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 divljeg tipa kada se ispitivao u prisutnosti 100%-tnog normalnog humanog seruma uz primjenu reporterskih stanica MT4-GFP. Doravirin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 nM do 10,0 nM.

Antivirusna aktivnost kod primjene u kombinaciji s drugim antiviroticima za liječenje HIV infekcije

Antivirusna aktivnost doravirina nije bila antagonistička kada se kombinirao s NNRTI-jima delavirdinom, efavirenzom, etravirinom, nevirapinom ili rilpivirinom; NRTI-jima abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofoviridizoproksilom ili zidovudinom; inhibitorima proteaze darunavirom ili indinavirom; inhibitorom fuzije enfuvirtidom; antagonistom koreceptora CCR5 maravirokom; ili inhibitorom prijenosa lanca integrinom raltegravinom.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Sojevi rezistentni na doravirin izdvojeni su u staničnoj kulturi, počevši od HIV-1 divljeg tipa različitog podrijetla i podtipova te HIV-1 rezistentnog na NNRTI-je. Opažene aminokiselinske supstitucije u reverznoj transkriptazi koje su se pojavile tijekom liječenja uključivale su sljedeće: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L i Y318F. Supstitucije V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L i Y318F smanjile su osjetljivost na doravirin za 3,4-70 puta. Supstitucija Y318F u kombinaciji sa supstitucijama V106A, V106M, V108I ili F227C dovela je do većeg smanjenja osjetljivosti na doravirin nego samo supstitucija Y318F, koja je smanjila osjetljivost na doravirin za 10 puta. U ispitivanju *in vitro* nisu izdvojene uobičajene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na NNRTI-je (K103N, Y181C). Mutacija V106A (koja je dovela do promjene od približno 19 puta u odnosu na početnu vrijednost) javila se kao početna supstitucija kod virusa podtipa B, a mutacija V106A ili M kod virusa podtipa A i C. Nakon toga se uz supstitucije V106 javila i mutacija F227(L/C/V) ili L234I (dvostruke mutacije koje su dovele do promjene > 100 puta u odnosu na početnu vrijednost).

U kliničkim ispitivanjima

Prethodno neliječeni odrasli ispitanici

U ispitivanjima faze 3, DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD, sudjelovali su prethodno neliječeni bolesnici (n=747), a sljedeće supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je bile su dio isključivih kriterija: 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.

U podskupini u kojoj je provedena analiza rezistencije (ispitanici kojima je razina HIV-1 RNA bila veća od 400 kopija/ml u trenutku izostanka virološkog odgovora ili prijevremenog povlačenja iz ispitivanja i za koje su postojali podaci o rezistenciji) opažena je sljedeća *de novo* rezistencija.

Tablica 3. Razvoj rezistencije do 96. tjedna u populaciji s izostankom virološkog odgovora definiranog planom ispitivanja i populaciji koja se prijevremeno povukla iz ispitivanja

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-ji* (383)	DRV + r + NRTI-ji* (383)	DOR/TDF/3T C (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Uspješno provedena genotipizacija, n	15	18	32	33
Genotipska rezistencija na				
DOR ili kontrola (DRV ili EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI osnovica	2 [†]	0	6	5
samo M184I/V	2	0	4	4
samo K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI-ji u skupini koja je primala doravirin (DOR): FTC/TDF (333) ili ABC/3TC (50); NRTI-ji u skupini koja je primala darunavir pojačan ritonavinom (DRV+r): FTC/TDF (335) ili ABC/3TC (48) [†] Ispitanici su primali FTC/TDF ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Supstitucije u reverznoj transkriptazi povezane s rezistencijom na doravirin koje su se pojavile tijekom liječenja uključivale su jednu ili više sljedećih supstitucija: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R i Y318Y/F.

Odrasli ispitanici u kojih je postignuta virološka supresija

Ispitivanje DRIVE-SHIFT uključilo je bolesnike u kojih je postignuta virološka supresija (N=670) i koji u anamnezi nemaju neuspješno liječenje (vidjeti dio Kliničko iskustvo). Dokumentirana odsutnost genotipske rezistencije (prije uvođenja prve terapije) na doravirin, lamivudin i tenofovir bila je dio kriterija uključivanja za bolesnike koji su prešli s režima temeljenog na inhibitoru proteaze ili inhibitoru integraze. Isključujuće supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je bile su one navedene gore (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), uz izuzetak supstitucija u reverznoj transkriptazi K103N, G190A i Y181C (prihvaćene u ispitivanju DRIVE-SHIFT). Dokumentacija o genotipizaciji rezistencije prije liječenja nije bila potrebna za bolesnike koji su prešli s režima temeljenog na NNRTI-jima.

U kliničkom ispitivanju DRIVE-SHIFT, nijedan ispitanik nije razvio genotipsku ili fenotipsku rezistenciju na DOR, 3TC ili TDF uz liječenje DOR/3TC/TDF tijekom početnih 48 tjedana (prelazak bez odgode, N=447) ili tijekom 24 tjedna (odgođeni prelazak, N=209). Jedan je ispitanik razvio mutaciju M184M/I u reverznoj transkriptazi i fenotipsku rezistenciju na 3TC i FTC tijekom liječenja početnim režimom. Ni u jednog od 24 ispitanika (11 u skupini s prelaskom bez odgode, 13 u skupini s odgođenim prelaskom) s početnim mutacijama povezanim s rezistencijom na NNRTI-je (K103N, G190A ili Y181C u reverznoj transkriptazi) nije došlo do izostanka virološkog odgovora do 48. tjedna ili u trenutku prekida liječenja.

Pedijatrijski ispitanici

U kliničkom ispitivanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) nijedan ispitanik koji je na početku ispitivanja postigao virološku supresiju nije ispunio kriterije za analizu rezistencije. U jednog prethodno neliječenog ispitanika koji je ispunio planom ispitivanja definirane kriterije za izostanak virološkog odgovora (definirane kao razina HIV-1 RNA u plazmi ≥ 200 kopija/ml pri 2 uzastopna mjerenja u 24. tjednu ili nakon njega) ocjenjivao se razvoj rezistencije. Nije otkrivena pojava genotipske ili fenotipske rezistencije na doravirin.

Križna rezistencija

Doravirin se ocjenjivao kod ograničenog broja bolesnika s rezistencijom na NNRTI-je (K103N n=7, G190A n=1); svim je bolesnicima razina HIV-1 RNA u 48. tjednu bila suprimirana na < 40 kopija/ml. Nije utvrđena granična vrijednost za smanjenje osjetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI-je, a koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti.

Laboratorijski sojevi HIV-1 koji nose uobičajene mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je K103N, Y181C ili supstitucije K103N/Y181C u reverznoj transkriptazi pokazuju manje nego trostruko smanjenje osjetljivosti na doravirin u odnosu na virus divljeg tipa kada su se ispitivali u prisutnosti 100%-tnog normalnog humanog seruma. U ispitivanjima *in vitro* doravirin je u klinički relevantnim koncentracijama uspio suprimirati sljedeće supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je: K103N, Y181C i G190A.

Kako bi se utvrdila osjetljivost na doravirin u prisutnosti 10%-tnog fetalnog goveđeg seruma, ocijenjen je panel od 96 različitih kliničkih izolata koji su sadržavali mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je. Klinički izolati koji su sadržavali supstituciju Y188L ili supstitucije V106 u kombinaciji s mutacijama A98G, H221Y, P225H, F227C ili Y318F pokazivali su više od 100 puta smanjenu osjetljivost na doravirin. Uz ostale utvrđene supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je zabilježena je promjena za 5 – 10 puta (G190S [5,7 puta], K103N/P225H [7,9 puta], V108I/Y181C [6,9 puta], Y181V [5,1 put]). Klinički značaj smanjenja osjetljivosti za 5 - 10 puta nije poznat.

Supstitucije povezane s rezistencijom na doravirin koje se javljaju tijekom liječenja mogu dovesti do križne rezistencije na efavirenz, rilpivirin, nevirapin i etravirin. Od 8 ispitanika u kojih se razvila izražena rezistencija na doravirin u pivotalnim ispitivanjima, 6 ih je pokazivalo fenotipsku rezistenciju na efavirenz i nevirapin, 3 na rilpivirin, dok su 3 ispitanika pokazivala djelomičnu rezistenciju na etravirin, što je utvrđeno testom *Monogram Phenosense*.

Kliničko iskustvo

Prethodno neliječeni odrasli ispitanici

Djelotvornost doravirina temelji se na analizama 96-tjednih podataka iz dvaju randomiziranih, multicentričnih, dvostruko slijepih, aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja faze 3 (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), provedenih u ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretroviroticima (n=1494). Vidjeti odlomak „Rezistencija” za supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je koje su bile dio isključnih kriterija.

U ispitivanju DRIVE-FORWARD randomizirano je 766 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina od 100 mg ili darunavira + ritonavira od 800 + 100 mg jedanput na dan, svaki u kombinaciji s emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom (FTC/TDF) ili abakavirom/lamivudinom (ABC/3TC), prema izboru ispitivača. Medijan dobi ispitanika na početku ispitivanja iznosio je 33 godine (raspon: 18 – 69 godina), njih 86% imalo je broj CD4⁺ T-stanica veći od 200 stanica/mm³, 84% bili su muškarci, 27% ispitanika nije bilo bijele rase, 4% istodobno je imalo infekciju virusom hepatitisa B i/ili C, 10% imalo je AIDS u anamnezi, 20% imalo je razinu HIV-1 RNA višu od 100 000 kopija/ml, 13% ih je primalo ABC/3TC, a 87% FTC/TDF; te su značajke bile slične u obje liječene skupine.

U ispitivanju DRIVE-AHEAD randomizirano je 728 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ili efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (EFV/FTC/TDF) jedanput na dan. Medijan dobi ispitanika na početku ispitivanja iznosio je 31 godinu (raspon: 18 – 70 godina), 85% bili su muškarci, 52% ispitanika nije bilo bijele rase, 3% istodobno je imalo infekciju virusom hepatitisa B ili C, 14% imalo je AIDS u anamnezi, 21% imalo je razinu HIV-1 RNA višu od 100 000 kopija/ml, a 12% ih je imalo broj CD4⁺ T-stanica < 200 stanica/mm³; te su značajke bile slične u obje liječene skupine.

Ishodi u 48. i 96. tjednu ispitivanja DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD prikazani su u Tablici 4. Režimi temeljeni na doravirinu pokazali su dosljednu djelotvornost kod svih demografskih i početnih prognostičkih faktora.

Tablica 4: Odgovor s obzirom na djelotvornost (< 40 kopija/ml, pristup utemeljen na algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava, engl. *Snapshot approach*) u pivotalnim ispitivanjima

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI-ja (383)	DRV + r + 2 NRTI-ja (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. tjedan	83%	79%	84%	80%
Razlika (95 % CI)	4,2% (-1,4%, 9,7 %)		4,1% (-1,5 %, 9,7 %)	
96. tjedan*	72% (N=379)	64% (N=376)	76% (N=364)	73% (N=364)
Razlika (95 % CI)	7,6% (1,0%, 14,2%)		3,3% (-3,1%, 9,6%)	
Ishod u 48. tjednu (< 40 kopija/ml) prema početnim faktorima				
HIV-1 RNA kopija/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%)
Broj CD4 stanica, stanica/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%)
Osnovna terapija NRTI-jima				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)	NA	
Podtip virusa				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
ne-B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica od početka ispitivanja				
48. tjedan	193	186	198	188
96. tjedan	224	207	238	223

*Za 96. tjedan, određeni ispitanici kojima je nedostajao HIV-1 RNA bili su isključeni iz analize.

P007 bilo je ispitivanje faze 2b provedeno u odraslih ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretroviroticima (n=340).

U prvom su dijelu ispitivanja (*Part I*) ispitanici bili randomizirani za primanje jedne od 4 doze doravirina ili EFV-a, oba u kombinaciji s FTC-om/TDF-om. Nakon 24. tjedna svi ispitanici randomizirani za primanje doravirina prešli su na liječenje doravirinom u dozi od 100 mg (ili su nastavili liječenje tom dozom). U drugom su dijelu ispitivanja (*Part II*) dodatni ispitanici randomizirani za primanje doravirina u dozi od 100 mg ili EFV-a, oba u kombinaciji s FTC-om/TDF-om. U oba su se dijela ispitivanja doravirin i EFV primjenjivali kao slijepa terapija, dok se kombinacija FTC/TDF primjenjivala otvoreno.

Tablica 5: Odgovor s obzirom na djelotvornost u 24. tjednu (Pristup utemeljen na algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava, engl. *Snapshot approach*)

	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 (%)
HIV-1 RNA < 40 kopija/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Razlike između liječenja * (95% CI)[†]	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica od početka ispitivanja (stanice/mm³)[‡]	154	113	134	141	121
*Pozitivna vrijednost u korist doravirina u odnosu na efavirenz. [†]Intervali pouzdanosti od 95% (95% CI) izračunati su Miettinenovom i Nurminenovom metodom, uz pondere proporcionalne veličini svakog stratuma (HBV-1 RNA pri probiru > 100 000 kopija/ml ili ≤ 100 000 kopija/ml) [‡]Pristup za postupanje s podacima koji nedostaju: Pristup utemeljen na opaženom neuspjehu liječenja (OF). U ispitanika koji su prekinuli dodijeljenu terapiju zbog nedostatne djelotvornosti prenosio se početni broj CD4 stanica. Napomena: I doravirin i efavirenz primjenjivali su se s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom (FTC/TDF).					

Odrasli ispitanici u kojih je postignuta virološka supresija

Djelotvornost prelaska na DOR/3TC/TDF s početnog režima koji se sastojao od dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirum ili kobicistatom ili elvitegravirom pojačanim kobicistatom, ili od NNRTI-ja, procijenjena je u randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa (DRIVE-SHIFT) u odraslih ispitanika zaraženih HIV-om u kojih je postignuta virološka supresija. Virološka supresija (HIV-1 RNA < 40 kopija/ml) morala je biti postignuta početnim režimom u ispitanika tijekom najmanje 6 mjeseci prije ulaska u ispitivanje, pri čemu u anamnezi nije zabilježen izostanak virološkog odgovora, uz dokumentiranu odsutnost supstitucija u reverznoj transkriptazi koje donose rezistenciju na doravirin, lamivudin ili tenofovir (vidjeti dio Rezistencija). Ispitanici su bili randomizirani ili na prelazak na DOR/3TC/TDF na početku [N=447, skupina s prelaskom bez odgode (engl. *Immediate Switch Group*, ISG)] ili su ostali pri svom početnom režimu do 24. tjedna, nakon čega su prešli na DOR/3TC/TDF [N=223, skupina s odgođenim prelaskom (engl. *Delayed Switch Group*, DSG)]. Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika bio je 43 godine, 16% bile su žene, a 24% ispitanika nisu bili bijelci.

U ispitivanju DRIVE-SHIFT, prelazak na DOR/3TC/TDF bez odgode pokazao se neinferiornim u 48. tjednu u usporedbi s nastavkom početnog režima u 24. tjednu, što je procijenjeno prema omjeru ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml. Rezultati liječenja prikazani su u Tablici 6. Prilikom usporedbe u 24. tjednu ispitivanja, primijećeni su dosljedni rezultati u obje liječene skupine.

Tablica 6: Odgovor s obzirom na djelotvornost (Pristup utemeljen na algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava, engl. *Snapshot approach*) u ispitivanju DRIVE-SHIFT.

Ishod	DOR/3TC/TDF doziranje jedanput na dan ISG 48. tjedan N=447	Početni režim DSG 24. tjedan N=223
HIV-1 RNA < 40 kopija/ml	90%	93%
ISG-DSG, razlika (95 % CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
Omjer (%) ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml prema primljenom početnom režimu		
Inhibitor proteaze pojačan ritonavirom ili kobicistatom	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Elvitegravir pojačan kobicistatom	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
Omjer (%) ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml prema broju CD4 ⁺ T-stanica od početka ispitivanja (broj stanica/mm ³)		
< 200 stanica/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 stanica/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml [†]	3%	4%
Bez viroloških podataka u okviru vremena ispitivanja	8%	3%
Prekid ispitivanja zbog štetnog događaja ili smrti [‡]	3%	0
Prekid ispitivanja zbog drugih uzroka [§]	4%	3%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan u ispitivanju	0	0
*Interval pouzdanosti od 95% (95% CI) za razliku u liječenju izračunat je koristeći Mantel-Haenszel metodu prilagođenu stratumu.		
[†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje u ispitivanju ili ispitivanje prije 48. tjedna za ISG ili prije 24. tjedna za DSG zbog nedostatke ili gubitka djelotvornosti, te ispitanike koji su imali HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml u 48. tjednu za ISG okvir i u 24. tjednu za DSG okvir.		
[‡] Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje zbog štetnog događaja (engl. <i>Adverse event</i> , AE) ili smrti, ako je ovakav ishod rezultirao nedostatkom viroloških podataka o liječenju u određenom vremenskom okviru.		
[§] Drugi uzroci uključuju: gubitak praćenja, neusklađenost s liječenjem u ispitivanju, odluku liječnika, odstupanje od protokola, povlačenje ispitanika.		
Početni režim = inhibitor proteaze pojačan ritonavirom ili kobicistatom (posebno atazanavir, darunavir ili lopinavir), ili elvitegravir pojačan kobicistatom, ili NNRTI (posebno efavirenz, nevirapin ili rilpivirin), svaki primijenjen s dva NRTI-ja.		

Prekid liječenja zbog nuspojava

U analizi objedinjenih podataka iz dvaju ispitivanja provedenih u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (P007 i DRIVE-AHEAD), zabilježen je manji udio ispitanika koji su prekinuli liječenje zbog razvoja nuspojave do 48. tjedna u objedinjenim skupinama liječenima doravirinom (100 mg) (2,8%) u usporedbi s objedinjenim skupinama liječenima EFV-om (6,1%) (razlika između liječenja: -3,4%; p-vrijednost: 0,012).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost doravirina ocjenjivala se u kombinaciji s lamivudinom i tenofovirdizoproksilom (DOR/3TC/TDF) u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom provedenom u pedijatrijskih bolesnika s HIV-1 infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika bio je 15 godina (raspon: 12 – 17 godina), 58% ih je bilo ženskog spola, 78% njih bili su Azijci, a 22% crnci, a medijan broja CD4⁺ T-stanica iznosio je 713 stanica/mm³ (raspon: 84 – 1397). Nakon prelaska na DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) ispitanika koji su postigli virološku supresiju održalo je supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu, a 93% njih (40/43) održalo je supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja doravirina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1). Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika doravirina ispitivala se u zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom. Farmakokinetika doravirina slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV-1 infekcijom. Stanje dinamičke ravnoteže obično se postiglo do 2. dana primjene jedanput na dan, uz omjere akumulacije od 1,2 do 1,4 za AUC₀₋₂₄, C_{max} i C₂₄. U nastavku se navode podaci temeljeni na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi farmakokinetike doravirina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 100 mg jedanput na dan u ispitanika s HIV-1 infekcijom.

Parametar GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg•h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirin 100 mg jedanput na dan	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM (engl. <i>geometric mean</i>): geometrijska srednja vrijednost, % CV (engl. <i>geometric coefficient of variation</i>): geometrijski koeficijent varijacije			

Vršne koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene postižu se 2 sata nakon primjene. Procijenjena apsolutna bioraspodjelivost doravirina iznosi približno 64% za tabletu od 100 mg.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Primjena jedne tablete doravirina uz obrok s visokim udjelom masnoća u zdravih ispitanika povisila je AUC i C₂₄ doravirina za 16% odnosno 36%, dok na C_{max} nije značajno utjecala.

Distribucija

Na temelju primjene intravenske mikrodoze utvrđeno je da volumen distribucije doravirina iznosi 60,5 l. Vezivanje doravirina za proteine u plazmi iznosi približno 76%.

Biotransformacija

Prema podacima *in vitro*, doravirin se primarno metabolizira putem enzima CYP3A.

Eliminacija

Doravirin ima terminalni poluvijek (t_{1/2}) od približno 15 sati. Doravirin se primarno eliminira oksidacijskim metabolizmom u kojem posreduje CYP3A4. Izlučivanje lijeka kroz žuč u

nepromijenjenu obliku može pridonijeti eliminaciji doravirina, no ne očekuje se da će taj put eliminacije biti značajan. Izlučivanje nepromijenjenog lijeka kroz mokraću je neznatno.

Oštećenje funkcije bubrega

Doravirin se u maloj mjeri izlučuje kroz bubrege. U ispitivanju u kojem se 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uspoređivalo s 8 ispitanika bez oštećenja funkcije bubrega izloženost doravirinu nakon primjene jedne doze bila je 31% veća u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je uključivala ispitanike kojima je klirens kreatinina (CrCl) bio između 17 i 317 ml/min, funkcija bubrega nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku doravirina. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Doravirin se primarno metabolizira i eliminira kroz jetru. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitivanju u kojem se 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (svrstanih u kategoriju „Child-Pugh stadij B” prvenstveno zbog povišenih rezultata za encefalopatiju i ascites) uspoređivalo s 8 ispitanika bez oštećenja funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Srednje vrijednosti izloženosti doravirinu u 54 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg liječenih doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom u sklopu ispitivanja IMPAACT 2014 (Protokol 027) bile su slične onima u odraslih bolesnika nakon primjene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (Tablica 7).

Tablica 7: Farmakokinetika doravirina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila u pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg

Parametar*	Doravirin [†]
AUC ₀₋₂₄ (μg•h/ml)	16,4 (24)
C _{max} (μg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (μg/ml)	0,379 (42)
*Izražen kao geometrijska srednja vrijednost (% CV: geometrijski koeficijent varijacije) [†] Iz populacijske farmakokinetičke analize (n = 54) Kratice: AUC = područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme; C _{max} = maksimalna koncentracija; C ₂₄ = koncentracija nakon 24 sata	

Starije osobe

Iako je u ispitivanje faze 1 i populacijsku farmakokinetičku analizu bio uključen ograničen broj ispitanika u dobi od 65 ili više godina (n=36), nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitanika u dobi od najmanje 65 godina u usporedbi s onima mlađima od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Spol

Nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina između muškaraca i žena.

Rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka o primjeni doravirina u zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina s obzirom na rasu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja učinaka peroralno primijenjenog doravirina na reprodukciju provedena su na štakorima i kunićima pri razinama izloženosti približno 9 puta (štakori) i 8 puta (kunići) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude, bez učinaka na embriofetalni razvoj (štakori i kunići) ili prenatalni/postnatalni razvoj (štakori). Ispitivanja provedena na skotnim ženkama štakora i kunića pokazala su da se doravirin prenosi na plod kroz posteljicu i postiže koncentracije u plazmi ploda koje iznose do 40% (kunići) odnosno 52% (štakori) koncentracija zabilježenih u skotnih ženki 20. dana gestacije.

Doravirin se nakon peroralne primjene izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji, a koncentracije u mlijeku bile su približno 1,5 puta veće od koncentracija u plazmi skotne ženke.

Kancerogeneza

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti peroralno primijenjenog doravirina na miševima i štakorima nisu pokazala dokaze kancerogenog potencijala pri procijenjenim razinama izloženosti do 6 puta (miševi) i 7 puta (štakori) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude.

Mutagenaza

Doravirin nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinaka na plodnost, sposobnost parenja ni rani razvoj zametka kada se doravirin primjenjivao štakorima u dozama pri kojima su postignute razine izloženosti do 7 puta veće od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena (E468)
hipromeloza acetat sukcinat
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Film ovojnica

karnauba vosak (E903)
hipromeloza (E464)

laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci
Primijeniti unutar 35 dana nakon prvog otvaranja boce.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj boci, a bocu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja boce vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- 1 boca s 30 filmom obloženih tableta
- 90 filmom obloženih tableta (3 boce s 30 filmom obloženih tableta)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Pifeltro 100 mg filmom obložene tablete
doravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta
90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pifeltro

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

Pifeltro 100 mg filmom obložene tablete
doravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1332/001

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pifeltro 100 mg filmom obložene tablete doravirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pifeltro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pifeltro
3. Kako uzimati Pifeltro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pifeltro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pifeltro i za što se koristi

Što je Pifeltro

Pifeltro se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiretrovirusni lijekovi”.

Pifeltro sadrži djelatnu tvar doravirin – nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI).

Za što se Pifeltro koristi

Pifeltro se koristi za liječenje HIV infekcije u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg. HIV je virus koji uzrokuje AIDS (sindrom stečene imunodeficijencije). Ne smijete uzimati Pifeltro ako Vam je liječnik rekao da je virus koji kod Vas uzrokuje infekciju otporan na doravirin.

Pifeltro se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Kako Pifeltro djeluje

Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, Pifeltro sprječava HIV da stvori nove kopije virusa u tijelu. Na taj način:

- smanjuje količinu HIV-a u krvi (što se naziva „virusnim opterećenjem”)
- povećava broj bijelih krvnih stanica naziva „CD4⁺T stanice”. To može ojačati Vaš imunski sustav te tako smanjiti rizik od prijevremene smrti ili razvoja infekcija zbog oslabljenog imunskog sustava.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pifeltro

Nemojte uzimati Pifeltro

- ako ste alergični na doravirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako uzimate sljedeće lijekove:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za napadaje)

- rifampicin, rifapentin (lijekovi za tuberkulozu)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe) ili lijekove koji je sadrže
- mitotan (lijek za liječenje raka)
- enzalutamid (lijek za liječenje raka prostate)
- lumakaftor (lijek za liječenje cistične fibroze).

Nemojte uzimati Pifeltro ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete Pifeltro. Pogledajte i odlomak „Drugi lijekovi i Pifeltro”.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Pifeltro.

Teške kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije povezane s liječenjem lijekom Pifeltro, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu. Prestanite uzimati Pifeltro i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji simptom povezan s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama, opisanima u dijelu 4.

Sindrom imunološke reaktivacije

Može se javiti kada počnete uzimati bilo koji lijek za liječenje infekcije HIV-om, uključujući ovaj lijek. Vaš imunosni sustav može ojačati i početi se boriti protiv infekcija koje su dugo vremena bile prikrivene u Vašem tijelu. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji novi simptom nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije.

Autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunosni sustav napada zdravo tkivo u tijelu) mogu se javiti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg. Primjena lijeka Pifeltro u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Pifeltro

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Pifeltro, baš kao što i Pifeltro može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

Postoje određeni lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Pifeltro. Pogledajte popis u odlomku „Nemojte uzimati Pifeltro”.

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati sljedeće lijekove dok uzimate Pifeltro, jer će liječnik možda morati promijeniti dozu Vaših lijekova:

- bosentan (lijek za liječenje bolesti pluća)
- dabrafenib (lijek za liječenje raka kože)
- lesinurad (lijek za liječenje gihta)
- modafinil (lijek za liječenje prekomjerne pospanosti)
- nafcilin (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija)
- rifabutin (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- etiltelotristat (lijek za liječenje proljeva u osoba s karcinoidnim sindromom)
- tioridazin (lijek za liječenje psihijatrijskih bolesti, kao što je shizofrenija)

Ako Vaš liječnik odluči da trebate uzimati te lijekove zajedno s lijekom Pifeltro, morat ćete uzimati jednu tabletu doravirina dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati).

Ako uz lijek Pifeltro uzimate i sljedeće lijekove, liječnik će Vam možda provjeriti krvnu sliku ili pratiti Vaše stanje zbog mogućih nuspojava:

- sirolimus (lijek koji se koristi za kontroliranje odgovora imunosnog sustava nakon presađivanja)
- takrolimus (lijek koji se koristi za kontroliranje odgovora imunosnog sustava nakon presađivanja)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i koristima uzimanja lijeka Pifeltro. Poželjno je izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće. Naime, nije se ispitivala njegova primjena tijekom trudnoće i nije poznato hoće li ovaj lijek naškoditi Vašem djetetu dok ste trudni.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite oprezni dok upravljate vozilom, vozite bicikl ili radite sa strojevima ako osjećate umor, omaglicu ili pospanost nakon uzimanja ovog lijeka.

Pifeltro tablete sadrže laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite laktozu, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Pifeltro

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Ovaj se lijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena je doza 1 tableta jedanput na dan. Ako uzimate određene lijekove, liječnik će možda morati promijeniti količinu doravirina koju uzimate. Za popis lijekova pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Pifeltro”.

Uzimanje lijeka

- Tableta se mora progutati cijela (ne smije se drobiti niti žvakati).
- Ovaj se lijek može uzimati s hranom ili između obroka.

Ako uzmete više lijeka Pifeltro nego što ste trebali

Nemojte uzeti više od preporučene doze. Ako slučajno uzmete više, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Pifeltro

- Važno je da ne propustate ili preskačete doze ovog lijeka.
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću predviđenu dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Pifeltro

Nemojte ostati bez ovog lijeka. Dopunite svoj recept ili razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego ostanete bez njega.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma prestanite uzimati Pifeltro i odmah potražite medicinsku pomoć: crvenkaste neizdignute kožne promjene na području trupa, nalik meti ili okruglog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Pojavi ovih ozbiljnih kožnih osipa mogu prethoditi vrućica i simptomi sličnih gripi (Steven-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza). Učestalost ovih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Ostale nuspojave koje se mogu javiti

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- neuobičajeni snovi, poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja, omaglica, pospanost
- mučnina, proljev, bol u trbuhu, povraćanje, vjetrovi (flatulencija)
- osip
- umor.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- povišene vrijednosti enzima jetre (ALT).

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- noćne more, depresija, tjeskoba, razdražljivost, smetenost, razmišljanje o samoubojstvu
- poteškoće s koncentracijom, poteškoće s pamćenjem, trnci u šakama i stopalima, ukočenost mišića, loša kvaliteta sna
- visok krvni tlak
- zatvor, nelagoda u trbuhu, natečen ili nadut trbuh (distenzija abdomena), probavne smetnje, meke stolice, grčevi u trbuhu
- svrbež
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- slabost, opće loše osjećanje.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- snižene razine fosfata
- povišene vrijednosti enzima jetre (AST)
- povišene vrijednosti lipaze
- povišene vrijednosti amilaze
- snižene vrijednosti hemoglobina.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 u 1000 ljudi:

- agresivnost, halucinacije, poteškoće s prilagođavanjem promjenama, promjene raspoloženja, hodanje u snu
- otežano disanje, povećani krajnici
- osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva
- upala kože zbog alergije, crvenilo obraza, nosa, brade ili čela, kvržice ili prištići na licu

- oštećenje bubrega, bubrežne tegobe, bubrežni kamenci
- bol u prsnoj koži, osjećaj hladnoće, bol, žeđ.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- snižene razine magnezija
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka:

- bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pifeltro

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP”. Ovaj se lijek treba iskoristiti unutar 35 dana nakon prvog otvaranja boce.
- Boca sadrži sredstvo za sušenje koje tablete štiti od vlage. Ostavite sredstvo za sušenje u boci i nemojte ga baciti dok ne potrošite sav lijek.
- Bocu čuvajte čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pifeltro sadrži

- Djelatna tvar je doravirin u dozi od 100 mg.
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza acetat sukcinat, laktoza hidrat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalična celuloza (E460) i bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551). Tablete su obložene film ovojnicom koja sadrži sljedeće sastojke: karnauba vosak (E903), hipromelozu (E464), laktozu hidrat, titanijev dioksid (E171) i triacetin (E1518).

Kako Pifeltro izgleda i sadržaj pakiranja

Pifeltro je bijela, ovalna, filmom obložena tableta s utisnutim logotipom proizvođača i oznakom „700” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- 1 boca s 30 filmom obloženih tableta
- 90 filmom obloženih tableta (3 boce s 30 filmom obloženih tableta).

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.