

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pifeltro 100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af doravirini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 222 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít sporöskjulaga tafla, þvermál 19,00 mm x 9,50 mm með fyrirtækismerki og 700 á annarri hliðinni og slétt á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pifeltro er ætlað í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg sem eru sýktir með alnæmisveiru af tegund 1 (HIV-1) án fyrri eða yfirstandandi vísbendinga um ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð HIV-sýkinga á að hefja meðferðina.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 100 mg tafla til inntöku einu sinni á dag með mat eða án.

Skammtaaðlögun

Ef Pifeltro er gefið samhliða rifabutini á að taka eina 100 mg töflu af Pifeltro tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili) (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf doravirins og annarra meðalöflugra CYP3A virkja hefur ekki verið metin, en búast má við minnkaðri doravirin þéttni. Ef samhliða gjöf með öðrum meðalöflugum CYP3A virkja (t.d. lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) er óhjákvæmileg, á að taka eina 100 Pifeltro töflu tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).

Skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti af Pifeltro og innan við 12 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn á sjúklingurinn að taka hann eins fljótt og hægt er og halda síðan áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Ef sjúklingur gleymir skammti lengur en í 12 klst. á hann ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun. Sjúklingurinn á ekki að taka 2 skammta í einu.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta doravirins hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta doravirins hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Doravirin hefur hvorki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi né sjúklingum í himnuskilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt doravirins hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Ekki er þekkt hvort útsetning fyrir doravirini muni aukast hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Því er ráðlagt að gæta varúðar við gjöf doravirins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pifeltro hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Pifeltro er ætlað til inntöku einu sinni á dag með mat eða án og glept í heilu lagi (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1

Má ekki gefa samhliða lyfjum sem eru öflugir cytochróm P450 CYP3A ensímvirkjar því að gert er ráð fyrir verulegri minnkun á plasmabéttni doravirins sem getur dregið úr áhrifum Pifeltro (sjá kafla 4.4 og 4.5). Þetta eru m.a. eftirtalin lyf en takmarkast þó ekki við þau:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentin
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumacaftor

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

NNRTI skiptihvörf og notkun doravirins

Doravirin hefur ekki verið metið hjá sjúklingum eftir veirufræðilegan brest með annarri andretróveirumeðferð. NNRTI-tengdar stökkbreytingar sem komu fram við skimun voru hluti af útilokunarviðmiðum í 2b./3. stigs rannsóknum. Mörk fyrir minnkað næmi sem kom fram vegna ýmissa NNRTI skiptihvarfa sem tengjast minnkaðri klínískri verkun hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar vísbendingar sem styðja við notkun doravirins hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1 með vísbendingu um ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð/húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos, eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda doravirin (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef

fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara húðviðbragða á að hætta tafarlaust notkun lyfja sem innihalda doravirin og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Fylgjast á náið með klínísku ástandi sjúklingsins og hefja viðeigandi meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg húðviðbrögð eins og húðþekjudrepslos, vegna notkunar lyfja sem innihalda doravirin, má ekki undir nokkrum kringumstæðum hefja aftur meðferð hjá sjúklingnum með lyfjum sem innihalda doravirin.

Notkun með CYP3A virkjum

Gæta skal varúðar þegar doravirini er ávísað með lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir doravirini (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Greint hefur verið frá ónæmisendurvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum sem hafa fengið samsetta andretróveirumeðferð. Við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar hjá sjúklingum með ónæmiskerfi sem svarar getur bólguðsvörun komið fram við dulduðum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra (t.d. *Mycobacterium avium* sýking, cytomegaloveira, *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga [PCP] eða berklar) sem getur krafist frekara mats og meðferðar.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur, sjálfsofnæmis lifrabólga, fjölvöðvabólga og Guillain-Barré heilkenni) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hófst.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á doravirin

Doravirin umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A og gert er ráð fyrir að lyf sem virkja eða hamla CYP3A hafi áhrif á úthreinsun doravirins (sjá kafla 5.2). Doravirin á ekki að gefa samhliða lyfjum sem eru öflugir CYP3A ensímverkjjar því gera má ráð fyrir að plasmabéttni doravirins minnki verulega sem dregur úr áhrifum doravirins (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Samhliða gjöf meðalöfluga CYP3A virkjans rifabutins dregur úr þéttni doravirins (sjá töflu 1). Þegar doravirin er gefið ásamt rifabutini á að auka doravirin skammtinn í 100 mg tvisvar á dag (skammtana á að taka með með u.þ.b. 12 klst. millibili) (sjá kafla 4.2).

Samhliða gjöf doravirins og annarra meðalöfluga CYP3A virkja hefur ekki verið metin, en búast má við minnkaðri doravirin þéttni. Ef samhliða gjöf annarra meðalöfluga CYP3A virkja (t.d. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) er óhjákvæmileg á að auka doravirin skammtinn í 100 mg tvisvar á dag (skammtana á að taka með með u.þ.b. 12 klst. millibili) (sjá kafla 4.2).

Samhliða gjöf doravirins og lyfja sem hamla CYP3A getur aukið plasmabéttni doravirins. Þó er ekki þörf á skammaðlögum þegar doravirin er gefið samhliða CYP3A hömlum.

Áhrif doravirins á önnur lyf

Ólíkleg er að doravirin í skammtinum 100 mg einu sinni á dag hafi klínísk áhrif sem skipta máli á plasmabéttni lyfja sem eru háð flutningspróteinum varðandi frásog og/eða brotthvarf eða umbroti fyrir tilstilli CYP ensíma.

Þó varð samhliða gjöf doravirins og midazolams sem er næmt CYP3A hvarfefni til þess að útsetning fyrir midazolami minnkaði um 18 % sem bendir til þess að doravirin geti verið vægur CYP3A virkir. Því á að gæta varúðar við samhliða gjöf doravirins og lyfja sem eru næm CYP3A hvarfefni og eru einnig með þröngt meðferðarbil (t.d. tacrolimus og sirolimus).

Milliverkanatafla

Tafla 1 sýnir staðfestar milliverkanir og aðrar mögulegar milliverkanir doravirins, en taflan er ekki tæmandi (aukning er gefin til kynna sem ↑ minnkun er gefin til kynna sem ↓ og engin breyting sem ↔).

Tafla 1: Milliverkanir doravirins og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Sýrulækkandi lyf		
sýrubindandi lyf (ál og magnesiumhýdroxíð mixtúra, dreifa) (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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
omeprazol	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ACE hemlar		
lisinopril	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ lisinopril	Ekki þarf að aðlaga skammta.
And-androgen lyf s		
enzalutamid	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða
Sýklalyf		
nafcillin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Krampaleysandi lyf		
carbamazepin oxcarbazepin phenobarbital phenytoin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
Sykursýkilyf		
metformin (1.000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88 ; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86 ; 1,03)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
canagliflozin liraglutid sitagliptin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ canagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Lyf við niðurgangi		
telotristat ethyl	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).
Lyf við þvagsýrugigt og þvagsýrulosandi lyf		
lesinurad	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).
Lyf við mycobakteríum		
Stakur skammtur rifampicin (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)	Ekki má gefa lyfin samhliða
Endurteknir skammtar af rifampicini (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) (CYP3A virkjun)	
rifapentin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
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) (CYP3A virkjun)	Ef doravirin er gefið samhliða rifabutini á að auka doravirin skammtinn í 100 mg tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili)
Æxlishefjandi lyf		
mitotan	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
Geðrofslyf		
thioridazin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).
Azól sveppalyf		
ketoconazol (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) (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Kalsíumgangalokar		
diltiazem verapamil	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Til meðferðar á slímsseigjusjúkdómi		
lumacaftor	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða
Æðapelsviðtakablokkar		
bosentan	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Veirulyf við lifrabólgu C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir 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) (CYP3A hömlun) ↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
sofosbuvir/velpatasvir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
sofosbuvir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
daclatasvir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir+/-ritonavir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun vegna ritonavirs)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
dasabuvir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta
glecaprevir, pibrentasvir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta
ribavirin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta
Náttúrulyf		
jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða
HIV veirulyf		
Samruna-og inngönguhemlar (CCR5 hemlar)		
enfuvirtid	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ enfuviritid	Ekki þarf að aðlaga skammta.
maraviroc	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ maraviroc	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Próteasahemlar		
ritonavir [†] - örvaðir próteasahemlar (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun) ↔ örvaðir próteasahemlar	Ekki þarf að aðlaga skammta.
cobicistat-örvaðir próteasahemlar (darunavir, atazanavir)	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun) ↔ örvaðir próteasahemlar	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Hemlar á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitors)		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (BCRP virkjun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
raltegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ritonavir [†] -örvað elvitegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun) ↔ elvitegravir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
cobicistat-örvað elvitegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun) ↔ elvitegravir	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Núkleósíð bakritahemlar (NRTI)		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
lamivudin + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
abacavir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ abacavir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
emtricitabin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
tenofovir alafenamid	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ doravirin ↔ tenofovir alafenamid	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ónæmisbælandi lyf		
tacrolimus sirolimus	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin ↓ tacrolimus, sirolimus (CYP3A virkjun)	Fylgjast á með þéttni tacrolimus og sirolimus í blóði þar sem hugsanlega þarf að aðlaga skammt þessara lyfja.
Kínasahemlar		
dabrafenib	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CD)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Ópíóíð verkjalyf		
methadon 20-200 mg QD einstaklingsbundinn skammtur, 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-methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
buprenorphin naloxon	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ buprenorphin ↔ naloxone	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku		
0,03 mg ethinyl estradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ ethinyl estradiol 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
norgestimat/ethinyl estradiol	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ norgestimat/ethinyl estradiol	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Lyfjhverfaörvar		
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) (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
cobicistat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirini
Geðörvandi lyf		
modafinil	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).
Slævandi lyf/svefnlyf		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Statín		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
rosuvastatin simvastatin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
↑ = aukning, ↓ = minnkun, ↔ = engin breyting CI = öryggisbil; SD = stakur skammtur; QD = einu sinni á dag; BID = tvisvar á dag *AUC _{0-∞} fyrir stakan skammt, AUC ₀₋₂₄ fyrir gjöf einu sinni á dag. †Milliverkunin var eingöngu metin með ritonaviri.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun doravirins á meðgöngu.

Skrá fyrir andretróveirulyfjameðferð á meðgöngu

Komið hefur verið á laggirnar skrá um andretróveirulyfjameðferð á meðgöngu til að hafa eftirlit með afleiðingum fyrir móður-fóstur sem útsett hafa verið fyrir andretróveirulyfi á meðgöngu. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í skrána.

Dýrarannsóknir á doravirini benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis á að forðast notkun doravirins á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort doravirin skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að doravirin skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif doravirins á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa doravirins á frjósemi við útsetningu sem er meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pifeltro hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hefur verið frá þreytu, sundli og svefnhöfga meðan á meðferð með doravirin stendur (sjá kafla 4.8). Þetta þarf að hafa í huga við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í 3. stigs klínískum rannsóknum með doravirini ásamt tveimur núkleósíða-bakritahemlum (NRTI) eru ógleði (4%) og höfuðverkur (3%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir með doravirini ásamt tveimur NRTI í 3. stigs klínískum rannsóknum (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT og DRIVE AHEAD) og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með aukaverkunum sem tengjast doravirini við notkun ásamt öðrum andretróveirulyfjum

Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög sjaldgæfar	graftarútbrot
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	blóðfosfatlækkun
Mjög sjaldgæfar	blóðmagnesiumlækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	óeðlilegir draumar, svefnleysi ¹
Sjaldgæfar	martraðir, þunglyndi ² , kvíði ³ , skapstyggið, ringlunarástand, sjálfsvígshugleiðingar
Mjög sjaldgæfar	árásarhneigið, ofskynjanir, aðlögunarröskun, geðsveiflur, svefnganga
Taugakerfi	
Algengar	höfuðverkur, sundl, svefnhöfgi
Sjaldgæfar	athyglisbrestur, minnisskerðing, náladofi, ofspenna, lélegur svefn
Æðar	
Sjaldgæfar	háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög sjaldgæfar	mæði, stækkaðir hálskirtlar
Meltingarfæri	
Algengar	ógleði, niðurgangur, uppþemba, kviðverkur ⁴ , uppköst
Sjaldgæfar	hægðatregða, magaþægindi ⁵ , þaninn kviður, meltingartruflanir, linar hægðir ⁶ , truflanir á

Tíðni	Aukaverkanir
	þarmahreyfingum ⁷
Mjög sjaldgæfar	endaþarmskveisa
Húð og undirhúð	
Algengar	útbrot ⁸
Sjaldgæfar	kláði
Mjög sjaldgæfar	ofnæmishúðbólga, rósroði
Tíðni ekki þekkt	húðþekjudrepslos
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar	vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar	stoðkerfisverkir
Nýru og þvaggfæri	
Mjög sjaldgæfar	bráður nýrnaskaði, nýrnaraskanir, þvaggfærasteinn, nýrnasteinakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	þreyta
Sjaldgæfar	þröttleysi, lasleiki
Mjög sjaldgæfar	brjóstverkur, hrollur, verkur, þorsti
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	aukinn alanín aminótransferasi ⁹
Sjaldgæfar	aukinn lípasi, aukinn aspartat aminótransferasi, aukinn amýlasi, minnkað hemóglóbín
Mjög sjaldgæfar	aukinn kreatínínasi
¹ svefnleysi nær yfir: svefnleysi, erfiðleika við að festa svefn í upphafi nætur og svefntruflanir ² þunglyndi nær yfir: þunglyndi, depurð, alvarlegt þunglyndi og viðvarandi þunglyndi ³ kviði nær yfir: kviði og kviðaröskun ⁴ kviðverkur nær yfir: kviðverkur og verkur ofarlega í kvið ⁵ magaþægindi ná yfir: magaþægindi og uppmagamálsþægindi ⁶ linar hægðir ná yfir: linar hægðir og óeðlilegar hægðir ⁷ truflanir á þarmahreyfingum ná yfir: truflanir á þarmahreyfingum og tíðar hægðir ⁸ útbrot ná yfir: útbrot, dílaútbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuðrúðútbrot, örðuútbrot og ofsakláða ⁹ aukinn alanín aminótransferasi nær yfir: aukinn alanín aminótransferasa og lifrarfrumuskaða	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð eins og húðþekjudrepslos við notkun lyfja sem innihalda doravirin (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi doravirins sem þáttur í samsetningunni doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil var metið í 48 vikna opinni rannsókn (IMPACT 2014 (Protocol 027)) hjá 45 HIV-1 sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem voru veirufraðilega bæld eða höfðu ekki fengið meðferð áður. Öryggi hjá börnum var svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Upplýsingar um hugsanleg bráð einkenni eða teikn um ofskömmun doravirins liggja ekki fyrir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), ATC-flokkur: J05AG06.

Verkunarháttur

Doravirin er pyridinon bakritahemill HIV-1 sem ekki er núkleósíð og hamlar HIV-1 eftirmyndun með HIV-1 bakrita án samkeppnishömlunar. Doravirin hamlar ekki DNA polymerasa α , β , og hvarþera DNA polymerasa γ í mannafrumum.

Veiruhamlandi virkni í frumuræktun

EC₅₀ gildi fyrir doravirin var 12,0±4,4 nM gegn rannsóknastofustofnum HIV-1 af villigerð þegar það var prófað í 100 % eðlilegu mannasermi með því að nota MT4-GFP frumur (reporter frumur). Doravirin sýndi veiruhamlandi virkni gegn fjölda frum-HIV-1 stofna (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) með EC₅₀ gildi á bilinu 1,2 nM til 10,0 nM.

Veiruhamlandi virkni ásamt öðrum HIV lyfjum

Veiruhömlun doravirins var ekki mótverkandi á samsetningu með NNRTI lyfjunum (bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð) delavirdini, efavirenzi, etravirini, nevirapini eða rilpivirini, NRTI lyfjunum (núkleósíð bakritahemlar) abacaviri, didanosini, emtricitabini, lamivudini, stavudini, tenofovir disoproxil eða zidovudini, próteasahemlunum darunaviri eða indinaviri, samrunahemlinum enfuvirtidi, CCR5 viðtakahemlinum maraviroci eða hemli á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) raltegraviri.

Ónæmi

Í frumuræktun

Doravirin ónæmir stofnar voru valdir í frumuræktun þar sem byrjað var með villigerðar HIV-1 með mismunandi uppruna og undirflokkum sem og NNRTI-ónæma HIV-1 stofna. Amínósýruskiptihvörfin sem komu fram í bakrita voru m.a.: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F skiptihvörfin minnkuðu næmi fyrir doravirini 3,4-falt til 70-falt. Y318F ásamt V106A, V106M, V108I eða F227C minnkaði enn frekar næmi fyrir doravirini en Y318F eitt og sér, sem leiddi til 10-faldrar minnkunar á næmi fyrir doravirini. Algengar NNRTI ónæmar stökkbreytingar (K103N, Y181C) voru ekki valdar í *in vitro* rannsókninni. V106A (u.þ.b. 19 föld breyting) virðist vera upphafskiptihvarf hjá undirtegund B veiru og V106A eða M í undirtegund A og C veiru. Því næst F227(L/C/V) eða L234I til viðbótar við V106 skiptihvörf (tvöföldun stökkbrigða gefur > 100 falda breytingu).

Í klínískum rannsóknum

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð áður

Í 3. stigs rannsóknunum DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD, voru sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður (n = 747) þar sem eftirfarandi NNRTI skiptihvörf voru hluti útilokunarviðmiða: 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.

Eftirfarandi nýtilkomið ónæmi sást hjá undirhóp við ónæmisgreiningu (þeir sem voru með yfir 400 eintök/ml HIV-1 RNA við veirufræðilegan brest eða hættu snemma í rannsókninni og voru með upplýsingar um ónæmi).

Tafla 3. Þróun ónæmis allt að 96. viku hjá þeim sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti og þeim sem hættu snemma í rannsókninni

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Hlutskörp arfgerð, n	15	18	32	33
Arfgerðarónæmi við				
DOR eða viðmið (DRV eða EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI uppistaða	2**	0	6	5
M184I/V eingöngu	2	0	4	4
K65R eingöngu	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI í DOR hóp: FTC/TDF (333) eða ABC/3TC (50); NRTI í DRV+r hóp: FTC/TDF (335) eða ABC/3TC (48)				
**Þátttakendur fengu FTC/TDF				
ABC=abacavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Ónæmisskiptihvörf í bakrita sem tengjast doravirin meðferðinni eru m.a. eitt eða fleiri af eftirfarandi: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Veirufræðilega bældir fullorðnir

DRIVE-SHIFT rannsóknin tók til veirufræðilega bældra sjúklinga (N=670) án sögu um meðferðarbrest (sjá kafla hér á eftir, Klínísk reynsla). Staðfesting á að arfgerðarónæmi væri ekki til staðar (áður en fyrsta meðferð er hafin) fyrir doravirin, lamivudin og tenofovir var hluti af inntökuskilyrðum fyrir sjúklinga sem skiptu úr meðferðaráætlun með próteasa- eða samrunahemli (INI). NNRTI skiptihvörf sem voru hluti af útilokunarviðmiðum eru talin upp hér að ofan (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) að frátöldum skiptihvörfum K103N, G190A og Y181C í bakrita (voru tekin með í DRIVE-SHIFT). Skráning arfgerðargreiningar ónæmis áður en meðferð hófst var ekki krafa hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferðaráætlun með NNRTI.

Í klínísku rannsókninni DRIVE-SHIFT kom hvorki fram arfgerðar- né svipgerðarónæmi fyrir DOR, 3TC eða TDF meðan á fyrstu 48 vikum (tafarlaus skipti, N=447) eða 24 vikum (síðkomin skipti, N=209) meðferðar með DOR/3TC/TDF. Hjá einum þátttakanda kom M184M/I stökkbreyting í bakrita fram og svipgerðarónæmi fyrir 3TC og FTC meðan á grunnmeðferðinni stóð. Enginn þeirra 24 þátttakenda (11 í hópnum tafarlaus skipti, 13 í hópnum síðbúin skipti) [vika 24] með NNRTI stökkbreytingar við upphaf (K103N, G190A eða Y181C í bakrita) hafði orðið fyrir veirufræðilegum bresti á 48 vikum eða þegar meðferðinni var hætt.

Börn

Í klínísku rannsókninni IMPAACT 2014 (Protocol 027) náði enginn sjúklingur sem var veirufræðilega bældur við upphaf viðmiðum fyrir ónæmisgreiningu. Einn sjúklingur sem hafði ekki fengið meðferð áður sem náði viðmiðum fyrir veirufræðilegan brest samkvæmt meðferðaráætluninni (skilgreint sem 2 próf í röð sem sýna HIV-1 RNA ≥ 200 eintök/ml í plasma í eða eftir viku 24) var metinn með tilliti til ónæmis; hvorki arfgerðar- né svipgerðarónæmi greindist gagnvart doravirini.

Krossónæmi

Doravirin var metið hjá takmörkuðum hóp sjúklinga með NNRTI ónæmi (K103N n=7, G190A n=1); allir sjúklingar voru bældir í < 40 eintök/ml í viku 48. Mörk fyrir minnkað næmi sem kom fram vegna ýmissa NNRTI skiptihvarfa sem tengist minnkaðri klínískri verkun hafa ekki verið staðfest.

HIV-1 rannsóknastofustofnar með algengu NNRTI-tengdu stökkbreytingarnar K103N, Y181C eða K103N/Y181C skiptihvörf í bakrita sýna innan við 3 falda minnkun á næmi fyrir doravirini miðað við veiru af villigerð við mat þegar 100 % eðlilegt mannafermi var til staðar. Í *in vitro* rannsóknum gat doravirin bælt eftirfarandi NNRTI-tengd skiptihvörf: K103N, Y181C og G190A við klínískt viðeigandi þéttni.

Safn 96 mismunandi klínískra stofna með NNRTI-tengdar stökkbreytingar var metið m.t.t. doravirinnæmis í 10 % nautgripafóstursermi. Klínískir stofnar með Y188L skiptihvarf eða V106 skiptihvörf ásamt A98G, H221Y, P225H, F227C eða Y318F sýndu fram á meira en 100 falt minnkað næmi fyrir doravirini. Önnur staðfest NNRTI skiptihvörf sýndu fram á 5-10 falda breytingu (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klínísk þýðing 5-10 falds minnkaðs næmis er ekki þekkt.

Doravirinónæmi vegna skiptihvarfa sem tengjast meðferðinni geta valdið krossónæmi fyrir efavirenzi, rilpivirini, nevirapini og etravirini. Hjá þeim 8 einstaklingum sem þróuðu með sér doravirinónæmi á háu stigi í lykilrannsóknunum voru 6 með svipgerðarónæmi fyrir EFV og nevirapini, 3 fyrir rilpivirini og 3 voru með ónæmi að hluta fyrir etravirini samkvæmt Monogram Phenosense greiningu.

Klínísk reynsla

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun doravirins byggist á greiningu á 96 vikna upplýsingum úr tveimur slembuðum, fjölsetra, tvíblindum 3. stigs rannsóknum með virkum samanburði (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hjá einstaklingum með HIV-1 sýkingu sem höfðu ekki fengið andretróveirumeðferð áður (n = 1.494). Sjá NNRTI skiptihvörf sem voru hluti af útilokunarviðmiðum í kafla um ónæmi.

Í DRIVE-FORWARD var 766 þátttakendum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af doravirini 100 mg eða darunavir + ritonavir 800+100 mg einu sinni á dag, hvort um sig ásamt emtricitabin/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) eða abacavir/lamivudin (ABC/3TC) samkvæmt vali rannsakanda. Við upphaf var miðgildi aldurs 33 ár (á bilinu 18 til 69 ára), 86 % voru með CD4⁺ T frumur yfir 200 frumur/mm³, 84 % voru karlar, 27 % voru ekki hvítir, 4 % voru einnig með lifrabólgu B og/eða C, 10 % voru með sögu um alnæmi, 20 % voru með HIV-1 RNA meira en 100.000 eintök/ml, 13 % fengu ABC/3TC og 87 % fengu FTC/TDF. Þessir eiginleikar voru sambærilegir hjá meðferðarhópunum.

Í DRIVE-AHEAD var 728 þátttakendum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eða efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) einu sinni á dag. Við upphaf var miðgildi aldurs 31 ár (á bilinu 18-70 ár), 85 % voru karlar, 52% voru ekki hvítir, 3% voru einnig með lifrabólgu B eða C, 14% voru með sögu um alnæmi, 21 % voru með HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml og 12 % voru með CD4⁺ T frumufjölda < 200 frumur/mm³. Þessir eiginleikar voru sambærilegir hjá meðferðarhópunum.

Niðurstöður í viku 48 og 96 fyrir DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD eru sýndar í töflu 4. Samræmi var á verkun meðferðaráætlana sem innihalda doravirin m.t.t. lýðfræðilegra þátta og varðandi upphafshorfur.

Tafla 4: Verkunarsvörun (<40 eintök/ml, yfirlitsaðferð (snapshot approach)) í lykilrannsóknunum

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Vika 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Mismunur (95 % CI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Vika 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Mismunur (95 % CI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Niðurstöður í viku 48 (<40 eintök/ml) eftir upphafspáttum				
HIV-1 RNA eintök/ml				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4 frumufjöldi, frumur/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 %)
NRTI bakgrunnsmeðferð				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	Á ekki við	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Veiruundirflokkur				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Annar en B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Meðalbreyting á CD4 frá upphafsgildi				
Vika 48	193	186	198	188
Vika 96	224	207	238	223

P007 var 2b. stigs rannsókn á hjá fullorðnum með HIV-1 sem hafa ekki fengið andretróveirumeðferð áður (n = 340). Í I. hluta var þátttakendum slembiraðað og fengu einn af 4 skömmtum af doravirini eða EFV, hvorn ásamt FTC/TDF. Eftir viku 24 var öllum þátttakendum slembiraðað og fengu doravirin og var skipt yfir í (eða héldu áfram á) doravirin 100 mg. Viðbótarþátttakendum var slembiraðað í II. hluta og fengu doravirin 100 mg eða EFV, hvort um sig ásamt FTC/TDF. Í báðum hlutum rannsóknarinnar var doravirin og EFV gefið sem blinduð meðferð og FTC/TDF var gefið í opnum hluta.

Tafla 5: Verkunarsvörun í viku 24 (yfirlitsaðferð (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 eintök/ml*	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Meðferðarmunur*† (95 % CI)††	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Meðal CD4 breyting frá upphafsgildi (frumur/mm³)**	154	113	134	141	121
†Jákvætt gildi doravirini í hag miðað við efavirenz. ††95 % CI var reiknað út samkvæmt Miettinen Nurminen aðferð með þyngd í réttu hlutfalli við stærð hversar lagskiptingar (skimun HBV-1 RNA > 100.000 eintök/ml eða ≤ 100.000 eintök/ml). **Nálgun til að fást við upplýsingar sem vantar: Meðferðarbrestur sem hefur komið fram (nálgun). Upphafsgildi CD4 frumufjölda var samkvæmt síðasta mati fyrir þá sem hættu meðferðinni vegna verkunarleysis. Athugið: Bæði doravirin og efavirenz var gefið ásamt emtricitabin/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

Veirufræðilega bældir fullorðnir

Áhrif þess að skipta úr grunnmeðferð sem samanstendur af tveimur núkleósíð bakritahemlum ásamt ritonavir- eða cobicistat-örvuðum próteasahemli, eða cobicistat-örvuðu elvitegraviri, eða NNRTI í DOR/3TC/TDF var metið í slembaðri, opinni rannsókn (DRIVE-SHIFT) hjá veirufræðilega bældum fullorðnum með HIV-1. Þátttakendur þurftu að hafa verið veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 40 eintök/ml) meðan á grunnmeðferðinni stóð, í minnst 6 mánuði áður en þátttaka í rannsókninni hófst, án sögu um veirufræðilegan brest og staðfestingu á að skiptihvörf í bakrita sem leiða til ónæmis fyrir doravirini, lamivudini og tenofoviru séu ekki til staðar (sjá kaflann Ónæmi). Þátttakendum var slembiraðað og voru annaðhvort látnir skipta í DOR/3TC/TDF við upphaf [N= 447, tafarlaus skipti, ISG, (Immediate Switch Group)] eða látnir vera áfram á grunnmeðferðinni fram að viku 24, þá var skipt í DOR/3TC/TDF [N= 223, síðbúin skipti, DSG (Delayed Switch Group)]. Við upphaf var miðgildi aldurs hjá þátttakendum 43 ár, 16 % voru konur og 24 % voru ekki hvítir.

Í viku 48 í DRIVE-SHIFT rannsókninni var sýnt fram á að tafarlaus skipti í DOR/3TC/TDF voru ekki lakari en að halda áfram á grunnmeðferð fram að viku 24 metið með tilliti til hlutfalls þátttakenda með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 6. Sambærilegar niðurstöður fyrir samanburðinn komu í ljós í rannsóknarviku 24 hjá hvorum meðferðarhóp.

Tafla 6: Verkunarsvörun, yfirlitsaðferð (FDA snapshot approach) í DRIVE-SHIFT rannsókninni.

Niðurstaða	DOR/3TC/TDF Einu sinni á dag ISG vika 48 N=447	Grunnmeðferð DSG Vika 24 N=223
HIV-1 RNA < 40 eintök/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, mismunur (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Hlutfall (%) þeirra sem voru með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml við grunnmeðferð		
Ritonavir- eða cobicistat-örvaður próteasahemill	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-örvað elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Hlutfall (%) þeirra sem voru með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml samkvæmt upphafsgildi CD4 ⁺ T frumna (frumur/mm ³)		
< 200 frumur/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 frumur/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 eintök/ml [†]	3 %	4 %
Engar veirufræðilegar upplýsingar á tímabilinu	8 %	3 %
Hætt í rannsókn vegna aukaverkana eða dauðsfalls [‡]	3 %	0
Hætt í rannsókn vegna annarra ástæðna [§]	4 %	3 %
Í rannsókninni, en upplýsingar vantar	0	0

*95 % CI fyrir meðferðarmun var reiknað út með Mantel-Haenszel aðferð aðlagða að lagskiptingu.

[†]Felur í sér þátttakendur sem hættu á rannsóknarmeðferðinni eða í rannsókninni fyrir viku 48, ISG hópur eða fyrir viku 24, DSG-hópur vegna skorts á verkun eða verkunarleysis og þátttakendur með HIV-1 RNA ≥ 40 eintök/ml í viku 48, ISG-hópur og í viku 24, DSG-hópur.

[‡]Felur í sér þátttakendur sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana eða dauðsfalls ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir á þessu tiltekna tímabili í meðferðinni.

[§]Aðar ástæður fela m.a. í sér: eftirfylgni náðist ekki, skortur á meðferðarhaldni fyrir rannsóknarmeðferðina, ákvörðun læknis, frávik frá rannsóknaráætlun, þátttakandi hætti í rannsókninni.

Grunnmeðferð = ritonavir- eða cobicistat-örvaður próteasahemill (einkum atazanavir, darunavir eða lopinavir) eða cobicistat-örvað elvitegravir eða NNRTI (einkum efavirenz, nevirapin eða rilpivirin) hvor meðferð ásamt tveimur NRTI

Meðferð hætt vegna aukaverkana

Í sameinaðri greiningu með sameinuðum niðurstöðum tveggja rannsókna með þátttakendum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (P 007 og DRIVE-AHEAD) var lægra hlutfall þeirra sem hættu meðferð vegna aukaverkana eftir 48 vikur í sameinuðu doravirin (100 mg) meðferðarhópunum (2,8 %) samanborið við sameinuðu EFV meðferðarhópana (6,1 %) (meðferðarmunur -3,4 %, p-gildi 0,012).

Börn

Verkun doravirins var metin í samsetningu með lamivudini og tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) í opinni, einarma rannsókn hjá HIV-1 sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára (IMPAACT 2014 (Protocol 027)).

Við upphaf var miðgildi aldurs 15 ár (á bilinu: 12 til 17), 58% voru konur, 78% voru asískir og 22% voru svartir og miðgildi CD4⁺ T-frumufjölda var 713 frumur/mm³ (á bilinu: 84 til 1.397). Þegar skipt hafði verið í DOR/3TC/TDF voru 95% (41/43) veirufraðilega bældra þátttakenda áfram bældir (HIV-

1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 24 og 93% (40/43) voru áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á doravirini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á HIV-1. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf doravirins voru rannsökuð hjá heilbrigðum þátttakendum og einstaklingum sýktum með HIV-1. Lyfjahvörf doravirins eru svipuð hjá heilbrigðum og þeim sem eru sýktir með HIV-1. Jafnvægi var yfirleitt náð á 2. Degi eftir gjöf einu sinni á dag með uppsöfnunarhlutfalli 1,2 til 1,4 fyrir AUC₀₋₂₄, C_{max} og C₂₄. Lyfjahvörf doravirins við jafnvægi hjá einstaklingum sýktum með HIV-1 eftir gjöf 100 mg einu sinni á dag byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru sýnd hér á eftir.

Breyta GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg•klst./ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirin 100 mg einu sinni á dag	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: margfeldismeðaltal (geometric mean), %CV: fráviksstuðull (geometric coefficient of variation)

Eftir inntöku er hámarkspéttni náð 2 klst. Eftir gjöf. Nýting doravirins var metin u.þ.b. 64 % fyrir 100 mg töflu.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Þegar heilbrigðir þátttakendur fengu eina doravirin töflu með fituríkri máltíð jókst AUC fyrir doravirin um 16 % og C₂₄ um 36 % en C_{max} var að mestu óbreytt.

Dreifing

Samkvæmt gjöf örskammts í bláæð er dreifingarrúmmál doravirins 60,5 l. Doravirin er u.þ.b. 76 % bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum umbrotnar doravirin aðallega fyrir tilstilli CYP3A.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími doravirins (t_{1/2}) er u.þ.b. 15 klst. Brotthvarf doravirins er að aðallega með umbrotum með oxun fyrir tilstilli CYP3A4. Útskilnaður óbreytts lyfs með galli getur stuðlað að brotthvarfi doravirins en þó er ekki gert ráð fyrir að þessi útskilnaðarleið sé veruleg. Útskilnaður óbreytts lyfs með þvagi er lítill.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf doravirins um nýru er lítið. Í rannsókn þar sem gerður var samanburður á 8 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og 8 einstaklingum sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi var útsetning eftir stakan skammt af doravirini 31 % hærri hjá þeim sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem tók til einstaklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) á bilinu 17 og 317 ml/mín. hafði nýrnastarfsemi ekki klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf doravirins. Ekki þarf að aðlagða skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega

skerta nýrnastarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum sem eru í skilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf doravirins er aðallega í lifur. Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum doravirins kom ekki fram í rannsókn þar sem gerður var samanburður á 8 einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (flokkað sem Child-Pugh stig B aðallega vegna aukningar heilakvilla og skinnholsvökva) og 8 einstaklingum sem ekki höfðu skerta lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig C) (sjá kafla 4.2).

Börn

Meðalútsetning fyrir doravirini var svipuð hjá 54 sjúklingum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem vógu a.m.k. 35 kg sem fengu doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil í IMPAACT 2014 (Protocol 027) og hjá fullorðnum eftir gjöf doravirins eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (tafla 7).

Tafla 7: Lyfjahvörf doravirins við jafnvægi eftir gjöf doravirins eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hjá HIV sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem vógu a.m.k. 35 kg

Breyta*	Doravirin†
AUC ₀₋₂₄ (µg•klst./ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)

*Gefið til kynna sem margfeldismeðaltal (%CV: fráviksstuðull)
†Úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (n=54)
Skammstafanir: AUC=flatarmál undir tíma-þéttiferli; C_{max}=hámarksþéttni; C₂₄=þéttni eftir 24 klst.

Aldraðir

Þótt takmarkaður fjöldi einstaklinga 65 ára og eldri hafi tekið þátt (N=36) er enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum doravirins hjá þeim sem eru a.m.k. 65 ára og þeim sem eru yngri en 65 ára í 1. stigs rannsókn eða á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Ekki þarf að aðlaga skammta.

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahvörfum doravirins hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahvörfum doravirins m.t.t. kynþáttar samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum doravirins hjá heilbrigðum og þeim sem eru sýktir með HIV-1.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á æxlun

Æxlunarrannsóknir á doravirini til inntöku voru gerðar á rottum og kaninum við útsetningu sem er u.þ.b. 9 föld (rottur) og 8 föld (kanínur) útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta þar sem engin áhrif á fósturvísu/fóstur komu fram (rottur og kanínur) eða á þroska fyrir/efir fæðingu (rottur). Rannsóknir á ungafullum rottum og kaninum sýndu að doravirin nær til fósturs um fylgju, þar sem

plasmaþéttni fósturs er allt að 40 % (kanínur) og 52 % (rottur) af þéttni hjá móður sem sést á 20. degi meðgöngu.

Doravirin skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum eftir inntöku þar sem þéttni í mjólk er u.þ.b. 1,5 föld plasmaþéttni móður.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Við langtíma krabbameinsrannsóknir á doravirini eftir inntöku hjá músum var ekkert sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa við útsetningu sem samsvarar allt að 6 faldri (mýs) og 7 faldri (rottur) útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Stökkbreytandi áhrif

Doravirin hafði ekki eiturverkun á erfðaeftni í röð *in vitro* og *in vivo* prófa.

Skert frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi, mökun eða þroska snemma á fósturskeiði þegar doravirin var gefið rottum í skömmtum sem samsvara allt að 7 faldri útsetningu við ráðlagða skammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Croscarmellósi natríum (E468)
Hypromellósi acetat succinat
Laktósa einhýdrat
Magnesium sterat (E470b)
Örkristallaður cellulósi (E460)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Filmuhúð

Karnaubavax (E903)
Hypromellósi (E464)
Laktósa einhýdrat
Titandíoxíð (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Notist innan 35 daga frá því glasið er opnað í fyrsta skipti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu glasi og hafið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki á að fjarlægja þurrkefnið. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Fyrir geymsluskilyrði eftir að glasið er opnað í fyrsta skipti sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver askja inniheldur háþéttni polyethylen (HDPE) glas með polypropylen barnaöryggisloki með kísilgelþurrkefni.

Eftirfarandi pakkningar eru fáanlegar:

- 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum.
- 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Pifeltro 100 mg filmuhúðaðar töflur
doravirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg doravirin.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku, gleypist í heilu lagi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pifeltro

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

Miði á glasi

1. HEITI LYFS

Pifeltro 100 mg filmuhúðaðar töflur
doravirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg doravirin.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypist í heilu lagi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pifeltro 100 mg filmhúðaðar töflur doravirin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pifeltro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pifeltro
3. Hvernig nota á Pifeltro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pifeltro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pifeltro og við hverju það er notað

Upplýsingar um Pifeltro

Pifeltro er notað til meðferðar á HIV sýkingu. Það er í flokki lyfja sem kallast andretróveirulyf.

Pifeltro inniheldur virka efnið doravirin – bakritahemill sem ekki er núkleósíð (NNRTI).

Notkun Pifeltro

Pifeltro er notað við HIV sýkingu hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem eru a.m.k. 35 kg. HIV er veiran sem veldur alnæmi. Þú átt ekki að taka Pifeltro ef lækinn hefur sagt þér að veiran sem veldur sýkingunni sé ónæg fyrir doravirini.

Pifeltro verður að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

Verkun Pifeltro

Þegar það er notað með öðrum lyfjum kemur Pifeltro í veg fyrir að HIV myndi fleiri veirur í líkamanum. Það verður til þess að:

- það dregur úr magni HIV í blóðinu (þetta er kallað veirumagn)
- fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast „CD4⁺T“ eykst. Þetta getur styrkt ónæmiskerfið. Þetta getur minnkað líkur á ótímabæru dauðsfalli eða sýkingum sem geta komið fram þegar ónæmiskerfið er veiklað.

2. Áður en byrjað er að nota Pifeltro

Ekki má nota Pifeltro

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar eftirfarandi lyf:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lyf við krömpum)
 - rifampicin, rifapentin (lyf við berklum)
 - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf notað við þunglyndi og kvíða) eða annað sem inniheldur jurtina
 - mitotan (lyf við krabbameini)

- enzalutamid (lyf við krabbameini í blöðruhálskirtli)
- lumacaftor (lyf við slímseigjusjúkdómi)

Ekki taka Pifeltro ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Pifeltro. Sjá einnig kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Pifeltro“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pifeltro er notað.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos, í tengslum við meðferð með Pifeltro. Hætta á notkun Pifeltro og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4 í tengslum við þessi alvarlegu húðviðbrögð.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Þetta getur komið fram þegar þú byrjar að taka HIV lyf m.a. þetta lyf. Ónæmiskerfið getur styrkst og ráðist gegn sýkingum sem hafa verið duldar í lengri tíma. Láttu lækinn strax vita ef þú færð ný einkenni þegar þú byrjar að nota HIV lyfið.

Sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. Notkun Pifeltro hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Pifeltro

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að önnur lyf geta haft áhrif á verkun Pifeltro og Pifeltro getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Ákveðin lyf má ekki nota samhliða Pifeltro. Sjá upptalninguna í kaflanum „Ekki má nota Pifeltro“.

Talaðu við lækinn áður en þú tekur eftirtalin lyf samhliða Pifeltro þar sem lækinn getur þurft að breyta skammti lyfsins:

- bosentan (lyf við lungnasjúkdómi)
- dabrafenib (lyf við húðkrabbameini)
- lesinurad (lyf við þvagsýrugigt)
- modafinil (lyf við óhóflegri syfju)
- nafcillin (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum)
- rifabutin (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum t.d. berklum)
- telotristat ethyl (lyf við niðurgangi hjá þeim sem eru með krabbalíkisheilkenni)
- thioridazin (lyf við geðsjúkdómum t.d. geðklofa)

Ef lækinn ákveður að þú eigir að nota þessi lyf ásamt Pifeltro á að taka eina töflu af doravirini tvisvar á dag (með u.þ.b. 12 klst. millibili).

Hugsanlega athugar lækinn blóðgildi eða fylgist með aukaverkunum ef þú notar eftirfarandi lyf ásamt Pifeltro:

- sirolimus (lyf notað til þess að hafa stjórn á ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu)
- tacrolimus (lyf notað til þess að hafa stjórn á ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu)

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð á að leita ráða hjá læknum um áhættu og ávinning af notkun Pifeltro. Helst á að forðast notkun lyfsins á meðgöngu vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu og ekki er vitað hvort það hafi skaðleg áhrif á fóstur.

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Þú skalt gæta varúðar við akstur, hjólreiðar og notkun véla ef þú finnur fyrir þreytu, sundli, eða syfju eftir töku lyfsins.

Pifeltro inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn

3. Hvernig nota á Pifeltro

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Lyfið verður að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er 1 tafla einu sinni á dag. Ef þú notar ákveðin lyf getur lækinn þurft að breyta því magni sem tekið er af doravirini. Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Pifeltro“ fyrir upptalningu á lyfjum.

Taka lyfsins

- Gleypu töfluna í heilu lagi (ekki mylja eða tyggja)
- Lyfið má taka með mat eða á milli mála.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki taka meira en ráðlagðan skammt af lyfinu. Ef þú í tekur meira í ógáti skaltu hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Pifeltro

- Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti af þessu lyfi
- Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef innan við 12 klst. eru í töku næsta skammts skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma og halda meðferðinni síðan áfram eins og áður.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Ef þú ert ekki viss um hvað eigi að gera skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Pifeltro

Ekki verða uppiskroppa með þetta lyf. Þú skalt ná í það sem eftir er á lyfseðlinum eða ræða við lækinn áður en þú hefur klárað lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækinn.

Hætta á notkun Pifeltro og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver eftirfarandi einkenna: rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið fram stuttu á eftir hita og flensulíkum einkennum (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos). Ekki er hægt að áætla tíðni þessara viðbragða út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- óeðlilegir draumar, svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- höfuðverkur, sundl, syfja
- ógleði, niðurgangur, kviðverkur, uppköst, vindgangur
- útbrot
- þreyta

Rannsóknaniðurstöður geta einnig sýnt:

- aukin gildi lifrarensíma (ALAT)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- martraðir, þunglyndi, kvíði, skapstyggð, ringlun, sjálfsvígshugsanir
- einbeitingarerfiðleikar, minnistrufanir, náladofi í höndum og fótum, vöðvastífleiki, lélegur svefn
- hár blóðþrýstingur
- hægðatregða, magaþægindi, þrúttinn eða þaninn kviður (uppbemba), meltingartruflanir, linar hægðir, magakrampi
- kláði
- vöðvaverkir, liðverkir
- slappleiki, almenn vanlíðan

Rannsóknaniðurstöður geta einnig sýnt:

- minnkað magn fosfats
- aukið magn lifrarensíma (ASAT)
- aukið magn lípasa
- aukið magn amýlása
- minnkað magn hemóglóbíns

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- árásarhneigð, ofskynjanir, erfiðleikar við að aðlagast breytingum, geðsveiflur, svefnganga
- öndunarerfiðleikar, stækkaðir hálskirtlar
- tilfinning um ófullnægjandi hægðalosun
- húðbólga vegna ofnæmis, roði á kinnnum, nefi, höku eða enni, ójöfnur eða bólur á andliti
- nýrnaskemmdir, nýrnnavandamál, nýrnasteinar
- verkur í brjósti, kuldatilfinning, verkur, þorsti

Rannsóknaniðurstöður geta einnig sýnt:

- minnkað magn magnesíum
- aukið magn kreatínkínasa

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pifeltro

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu á eftir EXP. Lyfið á að nota innan 35 daga frá því glasið er opnað í fyrsta skipti.
- Í glasinu er þurrkefni sem ver töflurnar gegn raka. Geymið þurrkefnið í glasinu og ekki fleygja því fyrr en allt lyfið hefur verið tekið.
- Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pifeltro inniheldur

- Virka innihaldsefnið er doravirin 100 mg.
- Önnur innihaldsefni eru croscarmellósi natríum E468, hypromellósi acetat succinat, laktósa einhýdrat, magnesium stearat E470b, örkristallaður cellulósi E460 og vatnsfrí kísilkvoða E551. Töflurnar eru filmhúðaðar, húðin inniheldur eftirfarandi efni: karnabauvax E903, hypromellósa E464, laktósa einhýdrat, titandíoxíð E171 og triacetin E1518.

Lýsing á útliti Pifeltro og pakkningastærðir

Pifeltro er hvít, sporöskjulaga filmhúðuð tafla, með fyrirtækismerki og 700 á annarri hliðinni og slétt á hinni.

Eftirfarandi pakkningar eru fáanlegar:

- 1 glas með 30 filmhúðuðum töflum.
- 90 filmhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: 32(0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.lyfjastofnun.is>.