ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pifeltro 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține doravirină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 222 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat cu formă ovală, de culoare albă, cu dimensiunile de 19 mm x 9,5 mm, marcat cu sigla companiei și 700 pe una dintre fețe, cealalată față fiind netedă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pifeltro este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg, fără dovezi de rezistență la substanțele din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT; *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIs)) în antecedente sau în prezent (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată este un comprimat de 100 mg administrat oral o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Ajustarea dozei
În cazul administrării concomitente a Pifeltro cu rifabutină, trebuie administrat un comprimat de 100 mg de Pifeltro de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a doravirinei cu alți inductori enzimatici moderați ai CYP3A nu a fost evaluată, dar este anticipată scăderea concentrațiilor plasmatice de doravirină. Dacă administrarea concomitentă cu alți inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazină, nafcillină, modafinil, etiltelotristat) nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de 100 mg de Pifeltro de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).

Doză omisă
Dacă pacientul omite administrarea unei doze de Pifeltro și au trecut mai puțin de 12 ore de la momentul în care este utilizat în mod obișnuit, pacientul trebuie să ia Pifeltro cât mai curând posibil și apoi să reia schema normală de administrare. Dacă un pacient omite administrarea unei doze de Pifeltro și au trecut mai mult de 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și, în schimb, trebuie să

ia următoarea doză la momentul stabilit conform schemei de administrare. Pacientul nu trebuie să utilizeze două doze concomitent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de doravirină la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei de doravirină la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Doravirina nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu a fost studiată la pacienți dializați (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de doravirină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh) sau moderată (Clasa B Child-Pugh). Doravirina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh). Nu se cunoaște dacă expunerea la doravirină va crește la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, se recomandă prudență, în cazul în care doravirina este administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Pifeltro la copii cu vârsta mai mică de 12 ani sau adolescenți cu greutatea corporală mai mică de 35 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pifeltro trebuie administrat oral, o dată pe zi, cu sau fără alimente și trebuie înghițit întreg (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori enzimatici puternici ai citocromului P450 CYP3A este contraindicată deoarece se anticipează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale doravirinei, ceea ce poate diminua eficacitatea Pifeltro (vezi pct. 4.4 și 4.5). Aceste medicamente includ, dar nu se limitează la următoarele:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- rifampicină, rifapentină
- sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamidă
- lumacaftor

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Substituțiile asociate cu rezistența la INNRT și utillizarea doravirinei

Doravirina nu a fost evaluată la pacienții cu eșec virusologic anterior la oricare alt tratament antiretroviral. Mutațiile asociate cu rezistența la INNRT depistate la control au făcut parte din criteriile de excludere utilizate în studiile de fază 2b/3. Nu a fost stabilită o valoare prag pentru reducerea sensibilității la tratament, determinată de diferite substituții asociate cu rezistența la INNRT și care este asociată cu o scădere a eficacității clinice (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente dovezi clinice care să justifice utilizarea doravirinei la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă semne de rezistență la substanțele din clasa INNRT.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În timpul experienței după punerea pe piață cu scheme terapeutice care conțin doravirină, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ)/necroliza epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.8). La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, schemele terapeutice care conțin doravirină trebuie întrerupte imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz). Starea clinică trebuie monitorizată îndeaproape și trebuie inițiat tratamentul adecvat. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum este NET, la utilizarea schemelor terapeutice care conțin doravirină, tratamentul cu scheme terapeutice care conțin doravirină nu trebuie reluat în niciun moment la acest pacient.

Utilizarea în asociere cu inductori ai CYP3A

Se recomandă prudență în cazul prescrierii doravirinei concomitent cu medicamente care pot reduce expunerea la doravirină (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Sindromul de reactivare imună

Sindromul de reactivare imună a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tratament antiretroviral asociat. În timpul fazei inițiale a tratamentului antiretroviral asociat, este posibil ca pacienții ai căror sistem imunitar răspunde la tratament să dezvolte un răspuns inflamator la infecții indolente sau reziduale cu germeni oportuniști (cum ar fi infecția cu *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* [PCP] sau tuberculoză), care ar putea necesita evaluare ulterioară și tratament.

Tulburările autoimune (cum ar fi boala Graves, hepatita autoimună, polimiozita și sindromul Guillain-Barré) au fost, de asemenea, raportate ca manifestându-se în momentul reactivării imune; cu toate acestea, intervalul de timp până la debut este variabil și este posibil ca aceste boli să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Lactoză

Comprimatele conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu boli ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra doravirinei

Doravirina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A și se anticipează că medicamentele care induc sau inhibă CYP3A să influențeze clearance-ul doravirinei (vezi pct. 5.2). Doravirina nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care acționează ca inductori puternici ai CYP3A, deoarece se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale doravirinei, ceea ce poate diminua eficacitatea doravirinei (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu rifabutină, inductor moderat al CYP3A, a determinat scăderea concentrațiile plasmatice ale doravirinei (vezi Tabelul 1). În cazul în care doravirina este administrată concomitent cu rifabutină, doza de doravirină trebuie să fie crescută la 100 mg de două ori pe zi (dozele trebuie administrate la interval de aproximativ 12 ore) (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a doravirinei cu alți inductori moderați ai CYP3A nu a fost evaluată, dar este anticipată scăderea concentrațiilor plasmatice de doravirină. Dacă administrarea concomitentă cu alți inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazină, nafcillină, modafinil, etiltelotristat) nu poate fi evitată, doza de doravirină trebuie crescută la 100 mg de două ori pe zi (dozele trebuie administrate la interval de aproximativ 12 ore) (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a doravirinei cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A poate să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale doravirinei. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care doravirina este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A.

Efectele doravirinei asupra altor medicamente

Este puțin probabil ca administrarea doravirinei în doză de 100 mg o dată pe zi să exercite un efect relevant clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor dependente de proteinele de transport pentru absorbție și/sau eliminare sau care sunt metabolizate de enzimele CYP.

Cu toate acestea, administrarea concomitentă de doravirină și substratul sensibil la CYP3A, midazolam, a determinat o scădere de 18% a expunerii la midazolam, sugerând faptul că doravirina este un inductor slab al CYP3A. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de doravirină cu medicamente substraturi sensibile la CYP3A, care de asemenea au și un indice terapeutic îngust (de exemplu, tacrolimus și sirolimus).

Tabel cu interacțiuni medicamentoase

Tabelul 1 prezintă interacțiunile medicamentoase recunoscute și alte posibile interacțiuni ale medicamentului cu doravirina, însă aceste interacțiuni nu sunt exhaustive (creșterea este indicată ca ↑, scăderea este indicată ca ↓, iar absența modificării, ca ↔).

Tabelul 1: Interacțiuni ale doravirinei cu alte medicamente

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
Medicamente antiacide		
antiacide (hidroxid de aluminiu și magneziu suspensie orală) (20 ml SD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 1,01 (0,92; 1,11) C_{max} 0,86 (0,74; 1,01) C_{24ore} 1,03 (0,94; 1,12)	Nu este necesară ajustarea dozei.
pantoprazol (40 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↓ doravirină ASC 0,83 (0,76; 0,91) C_{max} 0,88 (0,76; 1,01) $C_{24\ ore}$ 0,84 (0,77; 0,92)	Nu este necesară ajustarea dozei.
omeprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei		
lizinopril	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ lisinopril	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antiandrogeni		
enzalutamidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).
Anticonvulsivante		
carbamazepină oxcarbazepină fenobarbital fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
Antidiabetice		
metformin (1 000 mg SD, doravirină 100 mg QD)	↔metformin ASC 0,94 (0,88; 1) C_{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nu este necesară ajustarea dozei.
canagliflozină liraglutidă sitagliptină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ canagliflozină ↔ liraglutidă ↔ sitagliptin	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiareice		
etiltelotristat	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).
Medicamente antigutoase și uricozurice		
lesinurad	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).
Medicamente antimicobacteriene		
rifampicină în doză unică (600 mg SD, doravirină 100 mg SD) Doze multiple de rifampicină (600 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) $C_{24\ ore}$ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirină ASC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) $C_{24\ ore}$ 0,03 (0,02; 0,04) (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
rifapentină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
rifabutină (300 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↓ doravirină ASC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) $C_{24\ ore}$ 0,32 (0,28; 0,35) (Inducția enzimatică a CYP3A)	Dacă doravirina este administrată concomitent cu rifabutină, doza de doravirină trebuie crescută la 100 mg de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore)
Antineoplazice		
mitotan	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antipsihotice		
tioridazină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).
Medicamente antifungice azolice		
ketoconazol (400 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↑ doravirină ASC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) $C_{24\ ore}$ 2,75 (2,54; 2,98) (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Blocante ale canalelor de calciu		

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
diltiazem verapamil	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tratament pentru fibroza chistică		
lumacaftor	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antagoniștii receptorului endotelinei		
bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la un interval de 12 ore).
Medicamente antivirale pentru hepatita C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirină 100 mg QD)	↑ doravirină ASC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) $C_{24\ ore}$ 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibiția CYP3A) ↔elbasvir ASC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) $C_{24\ ore}$ 0,96 (0,89; 1,04) ↔grazoprevir ASC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) $C_{24\ ore}$ 0,90 (0,83; 0,96)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirină 100 mg SD)	↑ doravirină ASC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) $C_{24\ ore}$ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ledipasvir ASC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔sofosbuvir ASC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1) ↔GS-331007 ASC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Nu este necesară ajustarea dozei.
sofosbuvir/velpatasvir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
sofosbuvir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
daclatasvir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir+/- ritonavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează. ↑doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A datorată ritonavirului)	Nu este necesară ajustarea dozei.
dasabuvir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
glecaprevir, pibrentasvir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
ribavirină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
Suplimente din plante		
Sunătoare (*Hypericum perforatum*)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Medicamente antivirale anti-HIV		
Inhibitorii enzimei de fuziune sau intrare		
enfuvirtidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ enfuviritidă	Nu este necesară ajustarea dozei.
maraviroc	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ maraviroc	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori de protează		
ritonavir[†]- inhibitori de protează potențați (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A) ↔ inhibitori de protează potențați	Nu este necesară ajustarea dozei.
cobicistat- inhibitori de protează potențați (darunavir, atazanavir)	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția CYP3A) ↔ inhibitori de protează potențați	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitorii transferului catenar al integrazei		

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
dolutegravir (50 mg QD, doravirină 200 mg QD)	↔ doravirină ASC 1 (0,89; 1,12) C_{max} 1,06 (0,88; 1,28) $C_{24\ ore}$ 0,98 (0,88; 1,09) ↑dolutegravir ASC 1,36 (1,15; 1,62) C_{max} 1,43 (1,20; 1,71) $C_{24\ ore}$ 1,27 (1,06; 1,53) (Inhibiția BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein* - proteină asociată cu rezistența la cancerul mamar)	Nu este necesară ajustarea dozei.
raltegravir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ raltegravir	Nu este necesară ajustarea dozei.
ritonavir[†]-elvitegravir potențat	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A) ↔ elvitegravir	Nu este necesară ajustarea dozei.
cobicistat- elvitegravir potențat	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A) ↔ elvitegravir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT)		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) $C_{24\ ore}$ 0,94 (0,78; 1,12)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
lamivudină + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudină SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max}0,97 (0,88; 1,07) $C_{24\ ore}$ 0,94 (0,83; 1,06) ↔lamivudină ASC 0,94 (0,88; 1) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir ASC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nu este necesară ajustarea dozei.
abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ abacavir	Nu este necesară ajustarea dozei.
emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ emtricitabină	Nu este necesară ajustarea dozei.
tenofovir alafenamidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↔ tenofovir alafenamidă	Nu este necesară ajustarea dozei.
Imunosupresoare		
tacrolimus sirolimus	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↓ tacrolimus, sirolimus (Inducția enzimatică a CYP3A)	Monitorizați concentrațiile sanguine de tacrolimus și sirolimus, deoarece s-ar putea să fie nevoie să ajustați doza acestor medicamente.
Inhibitori de kinază		
dabrafenib	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la un interval de 12 ore).

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
Analgezice opioide		
metadonă 20-200 mg QD doză individualizată, doravirină 100 mg QD	↓ doravirină ASC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) $C_{24\ ore}$ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ D-metadonă ASC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) $C_{24\ ore}$ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ L-metadonă ASC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) $C_{24\ ore}$ 0,97 (0,86; 1,10)	Nu este necesară ajustarea dozei.
buprenorfină naloxonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ buprenorfină ↔ naloxonă	Nu este necesară ajustarea dozei.
Contraceptive orale		
0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel SD, doravirină 100 mg QD	↔etinil estradiol ASC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel ASC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nu este necesară ajustarea dozei.
norgestimat/etinilestradiol	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ norgestimat/etinilestradiol	Nu este necesară ajustarea dozei.
Potențatori farmacocinetici		
ritonavir (100 mg BID, doravirină 50 mg SD)	↑ doravirină ASC 3,54 (3,04; 4,11) C_{max} 1,31 (1,17; 1,46) $C_{24\ ore}$ 2,91 (2,33; 3,62) (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
cobicistat	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Psihostimulante		

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (IÎ 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu doravirină
modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi(la un interval de 12 ore).
Sedative/Hipnotice		
midazolam (2 mg SD, doravirină 120 mg QD)	↓ midazolam ASC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nu este necesară ajustarea dozei,
Statine		
atorvastatină (20 mg SD, doravirină 100 mg QD)	↔atorvastatină ASC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nu este necesară ajustarea dozei.
rosuvastatină simvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ rosuvastatină ↔ simvastatină	Nu este necesară ajustarea dozei.

↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare
IÎ = Interval de încredere; SD = Single Dose (doză unică); QD = *Quaque die* (o dată pe zi); BID = *Bis in die* (de două ori pe zi)
*$ASC_{0-\infty}$ pentru doza unică, ASC_{0-24} pentru administrare o dată pe zi.
†Interacțiunea a fost evaluată doar în cazul administrării concomitente cu ritonavir.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea doravirinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Registrul privind sarcinile expuse la medicamente antiretrovirale
În scopul de a monitoriza rezultatele materno-fetale la pacientele expuse la medicamente antiretrovirale în timpul sarcinii, a fost instituit un Registru privind sarcinile expuse la medicamente antiretrovirale. Medicii sunt încurajați să înscrie pacientele în acest registru.

Studiile cu doravirină efectuate la animale nu indică efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea doravirinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă doravirina se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice obținute la animale au evidențiat excreția doravirinei în lapte (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date privind efectele doravirinei asupra fertilității. Studiile la animale nu indică efectele dăunătoare ale doravirinei asupra fertilității, la valori ale expunerii mai mari decât expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pifeltro are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că au fost raportate oboseală, amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu doravirină (vezi pct. 4.8). Acest aspect trebuie avut în vedere la evaluarea capacității unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 3 cu doravirină plus 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT), reacţiile adverse raportate cel mai frecvent au fost greață (4%) și cefalee (3%).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu administrarea doravirinei plus 2 INRT din studiile clinice de fază 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT și DRIVE AHEAD) și experiența după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe sisteme, organe, aparate și frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse asociate cu administrarea doravirinei împreună cu alte medicamente antiretrovirale

Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Rare	erupție cutanată tranzitorie pustulară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	hipofosfatemie
Rare	hipomagneziemie
Tulburări psihice	
Frecvente	vise anormale, insomnie[1]
Mai puțin frecvente	coșmaruri, depresie[2], anxietate[3], iritabilitate, stare confuzională, ideație suicidară
Rare	agresivitate, halucinații, tulburări de adaptare, modificări de dispoziție, somnambulism
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee, amețeli, somnolență
Mai puțin frecvente	tulburări de atenție, tulburări de memorie, parestezie, hipertonie, somn precar
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	dispnee, hipertrofie amigdaliană
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente	greață, diaree, flatulență, dureri abdominale[4], vărsături
Mai puțin frecvente	constipație, disconfort abdominal[5], distensie abdominală, dispepsie, scaune moi[6], tulburarea motilității gastrointestinale[7]
Rare	tenesme rectale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie[8]
Mai puțin frecvente	prurit
Rare	dermatită alergică, cuperoză
Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	mialgie, artralgie
Rare	dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare	afecțiune renală acută, tulburare renală, calculi renali, nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	fatigabilitate
Mai puțin frecvente	astenie, stare generală de rău
Rare	dureri toracice, frisoane, dureri, sete
Investigații diagnostice	
Frecvente	valori serice crescute ale alaninaminotransferazei[9]
Mai puțin frecvente	valori crescute ale lipazemiei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale amilazemiei, valori scăzute ale hemoglobinei
Rare	valori sanguine crescute ale creatinfosfokinazei

[1]insomnia include: insomnie, insomnie inițială și tulburări ale somnului
[2]depresia include: depresie, stare depresivă, depresie majoră și tulburare depresivă cronică
[3]anxietatea include: anxietate și tulburare anxioasă generalizată
[4]durerile abdominale includ: dureri abdominale și dureri în cadranul abdominal superior

Frecvență	Reacții adverse
[5]disconfortul abdominal include: disconfort abdominal și disconfort epigastric [6]scaunele moi includ: scaune moi și materii fecale anormale [7]tulburarea motilității gastrointestinale include: tulburarea motilității gastrointestinale și tranzit intestinal accelerat [8]erupția cutanată tranzitorie include: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și urticaria [9]valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei includ: valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și afectare hepatocelulară	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale determinate de germeni oportunişti. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), precum necroliza epidermică toxică (NET), au fost raportate în asociere cu schemele de tratament care conțin doravirină (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța doravirinei ca o componentă din combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil a fost evaluată la 45 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1, cu supresie virusologică sau netratați anterior, cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani, până la săptămâna 48, într-un studiu clinic deschis (IMPAACT 2014 (Protocol 027)). Profilul de siguranță la subiecții adolescenți a fost similar celui observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind simptomele și semnele acute posibile de supradozaj cu doravirină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, codul ATC: J05AG06

Mecanism de acțiune

Doravirina este un inhibitor non-nucleozidic piridinonic al reverstranscriptazei HIV-1 și inhibă replicarea HIV-1 prin inhibiție non-competitivă a reverstranscriptazei HIV-1 (RT). Doravirina nu inhibă ADN-polimerazele umane celulare α, ß și nici ADN-polimeraza mitocondrială γ.

Activitate antivirală în culturi celulare

Doravirina a prezentat o valoare a EC_{50} de 12±4,4 nM în raport cu tulpinile de HIV-1 sălbatice de laborator la testarea în prezența serului uman 100% normal, cu ajutorul celulelor raportor MT4-GFP. Doravirina a demonstrat activitate antivirală asupra unui spectru larg de tulpini primare de HIV-1 izolate (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), în condițiile unor valori ale EC_{50} care variază de la 1,2 nM la 10 nM.

Activitate antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale anti-HIV

Doravirina nu a exercitat o activitate antivirală antagonistă în cazul asocierii cu INNRT precum delavirdină, efavirenz, etravirină, nevirapină sau rilpivirină; INRT (inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază) abacavir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir disoproxil sau zidovudină; IP (inhibitori de protează) darunavir sau indinavir; inhibitorul enzimei de fuziune enfuvirtid; antagonistul co-receptorului CCR5 maraviroc sau inhibitorul transferului catenar al integrazei raltegravir.

Rezistență la tratament

În culturi celulare
Tulpinile rezistente la doravirină au fost selectate în culturi celulare pornind de la virusul HIV-1 de tip sălbatic de origini și subtipuri diferite, precum și virus HIV-1 rezistent la INNRT. Substituțiile de aminoacizi emergente observate la nivelul RT au inclus: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L și Y318F. Substituțiile V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L și Y318F au conferit reduceri de 3,4 ori până la 70 ori ale sensibilității la doravirină. Y318F în asociere cu V106A, V106M, V108I sau F227C a conferit scăderi mai mari ale sensibilității la doravirină decât Y318F singur, care a conferit o reducere de 10 ori a sensibilității la doravirină. În studiul *in vitro* nu au fost selectate mutații frecvente care conferă rezistență la INNRT (K103N, Y181C). V106A (producând o creștere de aproximativ 19 ori) a apărut ca o substituție inițială la nivelul virusului de subtip B și V106A sau M la nivelul virusului de subtip A și C. Ulterior, F227 (L/C/V) sau L234I au apărut pe lângă substituțiile V106 (mutanți dubli, generând o diferență de > 100 ori).

În studii clinice
Subiecți adulți netratați anterior
Studiile clinice de fază 3, DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD, au inclus pacienți netratați anterior (n = 747) la care următoarele substituții asociate cu rezistența la INNRT au fost cuprinse în criteriile de excludere: 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.

Rezistența *de novo* care urmează a fost observată în subgrupul de analiză a rezistenței (subiecți cu valori ale ARN HIV-1 care depășesc 400 copii/ml la eșecul virusologic sau la întreruperea timpurie a studiului și care prezintă date referitoare la rezistența la tratament).

Tabelul 3. Dezvoltare a rezistenței până în săptămâna 96 la populația definită în protocol ca fiind eșec virusologic + populația care întrerupe studiul timpuriu

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + INRT* (383)	DRV + r + INRT* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotip asociat cu reușita, n	15	18	32	33
Genotip asociat cu rezistența la				
DOR sau control (DRV sau EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Tratament de bază cu INRT	2**	0	6	5
doar M184I/V	2	0	4	4
doar K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*INRT în brațul de tratament cu DOR: FTC/TDF (333) sau ABC/3TC (50); INRT în brațul DRV+r: FTC/TDF (335) sau ABC/3TC (48)
**Subiecții au utilizat FTC/TDF
ABC= abacavir; FTC= emtricitabină; DRV=darunavir; r=ritonavir

Substituțiile apărute la nivelul RT, asociate cu rezistența la doravirină au inclus una sau mai multe dintre următoarele: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R și Y318Y/F.

Subiecți adulți cu supresie virusologică
Studiul DRIVE-SHIFT a inclus pacienți cu supresie virusologică (N=670) fără antecedente de eșec la tratament (vezi următorul pct. Experiență clinică). O absență documentată a rezistenței genotipice (înainte de a începe tratamentul inițial) la doravirină, lamivudină și tenofovir a făcut parte din criteriile de includere pentru pacienți la care a avut loc schimbarea de la un tratament constând în IP sau inhibitori de integrază (INI; *integrase inhibitors*). Substituțiile asociate cu rezistența la INNRT cuprinse în criteriile de excludere au fost cele enumerate mai sus (DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD), cu excepția substituțiilor RT K103N, G190A și Y181C (acceptate în studiul DRIVE-SHIFT). La pacienții la care a avut loc schimbarea de la un tratament care conține INNRT nu a fost necesară dovada de existență a rezistenței genotipice anterior tratamentului.

În studiul clinic DRIVE-SHIFT, niciun subiect nu a dezvoltat rezistență genotipică sau fenotipică la DOR, 3TC sau TDF în timpul primelor 48 săptămâni (în urma unei schimbări imediate a tratamentului, N=447) sau 24 săptămâni (în urma unei schimbări întârziate a tratamentului, N=209) de tratament cu DOR/3TC/TDF. Un subiect a dezvoltat mutația RT M184M/I și rezistență fenotipică la 3TC și FTC în timpul administrării schemei de tratament inițiale. Niciunul dintre cei 24 subiecți (11 din grupul în care a avut loc schimbarea imediată a tratamentului, 13 din grupul în care a avut loc întârzierea schimbării tratamentului) cu mutații la momentul inițial asociate cu rezistența la INNRT (RT K103N, G190A sau Y181C) nu au prezentat eșec virusologic pe parcursul săptămânii 48 sau la momentul întreruperii tratamentului.

Subiecți copii și adolescenți
În studiul clinic IMPAACT 2014 (Protocol 027), niciun subiect care a prezentat supresie virusologică la momentul inițial nu a îndeplinit criteriile pentru analiza rezistenței. Un subiect neexpus anterior la tratament care a îndeplinit criteriile definite în protocol ca fiind eșec virusologic (definite ca 2 rezultate consecutive ale testului ARN HIV-1 plasmatic ≥ 200 copii/ml la sau după săptămâna 24), a fost evaluat pentru dezvoltarea rezistenței; nu a fost detectată nicio apariție a rezistenței genotipice sau fenotipice la doravirină.

Rezistență încrucișată

Doravirina a fost evaluată la un număr limitat de pacienți cu rezistență la INNRT (K103N n=7, G190A n=1); toți pacienții au fost suprimați virusologic la < 40 copii/ml, în săptămâna 48. Nu a fost stabilită o

valoare prag privind reducerea sensibilității, produsă de diferite substituții asociate cu rezistența la INNRT, care este corelată cu o scădere a eficacității clinice.

Tulpinile de laborator HIV-1 care conțin mutațiile asociate frecvent cu rezistența la INNRT și anume substituțiile K103N, Y181C sau K103N/Y181C la nivelul RT manifestă o scădere de mai puțin de 3 ori a sensibilității la doravirină comparativ cu virusul de tip sălbatic, în situația evaluării în prezența serului uman 100% normal. În studiile *in vitro*, doravirina a fost în măsură să suprime următoarele substituții asociate cu rezistența la INNRT; mutanții K103N, Y181C și G190A, la concentrații mai mici decât cele relevante clinic.

Un grup de 96 izolate clinice diverse, conținând mutații asociate cu rezistența la INNRT a fost evaluat din perspectiva sensibilității la doravirină în prezența serului fetal de bovine 10%. Izolatele clinice, conținând substituția Y188L sau substituțiile V106 în asociere cu A98G, H221Y, P225H, F227C sau Y318F au prezentat o sensibilitate la doravirină scăzută de peste 100 ori. Alte substituții recunoscute asociate cu rezistența la INNRT au determinat o scădere de 5-10 ori (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Relevanța clinică a unei scăderi de 5-10 ori a sensibilității nu este cunoscută.

Este posibil ca substituțiile asociate cu rezistența la doravirină să confere rezistență încrucișată la efavirenz, rilpivirină, nevirapină și etravirină. În studiile pivot, dintre cei 8 subiecți care au dezvoltat un nivel ridicat de rezistență la doravirină, 6 au prezentat rezistență fenotipică la EFV și nevirapină, 3 la rilpivirină și 3 au avut rezistență parțială la etravirină, pe baza testului Monogram Phenosense.

Experiență clinică

Tratamentul subiecților adulți netratați anterior
Eficacitatea doravirinei se bazează pe analiza datelor obținute în săptămâna 96de la două studii clinice de faza 3, randomizate, multicentrice, dublu orb, controlate cu tratament activ (DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD) care au inclus subiecți infectați cu virus HIV-1, care nu au primit anterior tratament antiretroviral (n = 1494). Consultați punctul referitor la substituțiile care conferă rezistență la tratamentul cu INNRT, care au făcut parte din criteriile de excludere.

În studiul DRIVE-FORWARD, 766 subiecți au fost randomizați și li s-a administrat cel puțin o doză fie de doravirină 100 mg sau combinație de darunavir + ritonavir 800 + 100 mg o dată pe zi, fiecare în asociere cu combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) sau cu combinația abacavir/lamivudină (ABC/3TC), alese de investigator. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 33 ani (interval între 18 și 69 ani), 86% au prezentat un număr de celule $CD4^+$ limfocite T mai mare de 200 celule/mm^3, 84% au fost bărbați, 27% non-caucazieni, 4% au prezentat infecție concomitentă cu virus hepatitic B și/sau C, 10% au avut SIDA în antecedente, 20% au prezentat valori ale ARN HIV-1 mai mari de 100 000 copii/ml, 13% au beneficiat de administrarea ABC/3TC și 87% au beneficiat de tratament cu FTC/TDF; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament.

În studiul DRIVE-AHEAD, 728 subiecți au fost randomizați și li s-a administrat cel puțin o doză fie din combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF), fie din combinația efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF), o dată pe zi. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 31 ani (intervalul 18-70 ani), 85% au fost bărbați, 52% au fost non-caucazieni, 3% au prezentat o infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau C, 14% au avut SIDA în antecedente, 21% au prezentat valori ale ARN HIV-1 ≥ 100 000 copii/ml, iar 12% au prezentat un număr de celule $CD4^+$ limfocite T < 200 celule/mm^3; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament.

Rezultatele obținute în cadrul studiilor DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD în săptămânile 48 și 96 sunt prezentate în Tabelul 4. Schemele de tratament care conțin doravirină au demonstrat eficacitate constantă în cazul factorilor de prognostic și demografici inițiali.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea răspunsului la tratament (<40 copii/ml, abordarea de tip „Snapshot”) în studiile pivot

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 INRT (383)	**DRV+ r + 2 INRT (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Săptămâna 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferență (IÎ 95%)	4,2 % (-1,4%, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Săptămâna 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferență (IÎ 95%)	7,6 % (1 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Rezultatele în săptămâna 48 (<40 copii/ml) în funcție de factorii inițiali				
ARN HIV-1 inițial, copii/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 %)
Număr de celule CD4, celule/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 %)
Tratament de fond cu INRT				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Subtip viral				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Modificare medie a CD4 față de momentul inițial				
Săptămâna 48	193	186	198	188
Săptămâna 96	224	207	238	223

*Pentru săptămâna 96, subiecții cu valori lipsă ale ARN HIV-1 au fost excluși din analiză.

P007 a fost un studiu de faza 2b desfășurat cu subiecți adulți infectați cu virus HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale (n = 340). În etapa I a studiului, subiecții au fost randomizați primind tratament cu una din cele 4 doze de doravirină sau EFV, fiecare în asociere cu FTC/TDF. După săptămâna 24, toți subiecții randomizați pentru a primi doravirină au fost trecuți (sau au fost menținuți) la tratamentul cu doravirină 100 mg. Și alți subiecți au fost randomizați în etapa a II-a a studiului, pentru a primi fie doravirină 100 mg, fie EFV, fiecare în asociere cu FTC/TDF. În ambele părți ale studiului, doravirina și EFV au fost administrate ca tratament de tip orb, iar FTC/TDF a fost administrat ca tratament deschis.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea răspunsului la tratament în săptămâna 24 (abordarea de tip „Snapshot”)

	Doravirină 25 mg (N=40) n (%)	Doravirină 50 mg (N=43) n (%)	Doravirină 100 mg (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
Valoarea ARN HIV-1 < 40 copii/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Diferențe de tratment[†] (IÎ95 %)[††]	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Modificarea medie a CD4 față de momentul inițial (celule/mm^3)[**]	154	113	134	141	121

[†]O valoare pozitivă favorizează doravirina în defavoarea efavirenz.
[††]Valorile IÎ95 % au fost calculate utilizând metoda Miettinen și Nurminen, cu greutăți corporale proporționale cu mărimea fiecărui grup (la controlul valorii ARN HBV-1 > 100 000 copii/ml sau ≤ 100 000 copii/ml
[**]Abordare pentru managementul datelor care lipsesc: Abordarea eșecului observat (OF=*Observed Failure*). Numărul de celule CD4 la momentul inițial a fost extrapolat pentru subiecți care au întrerupt tratamentul prescris din cauza lipsei de eficacitate.
Notă: Atât doravirina cât și efavirenz au fostr administrate împreună cu emtricitabină/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).

Subiecți adulți cu supresie virusologică
Eficacitatea trecerii de la o schemă de tratament inițială formată din doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază în asociere cu inhibitori de protează (IP) și ritonavir sau cobicistat pentru potențare sau elvitegravir potențat cu cobicistat, sau un INNRT, la tratamentul cu DOR/3TC/TDF, a fost evaluată într-un studiu clinic deschis, randomizat (DRIVE-SHIFT), la adulți infectați cu HIV-1 și cu supresie virusologică. Subiecții trebuie să fi prezentat supresie virusologică (HIV-1 ARN < 40 copii/ml) în timpul administrării schemei de tratament inițiale, timp de cel puțin 6 luni înainte de a intra în studiul clinic, fără antecedente de eșec virusologic și o absență documentată a substituțiilor RT care conferă rezistență la doravirină, lamivudină și tenofovir (vezi pct. Rezistență). Subiecții au fost randomizați fie pentru trecerea la DOR/3TC/TDF la momentul inițial [N= 447, grupul în care a avut loc schimbarea imediată a tratamentului (*Immediate Switch Group* = ISG)], sau să rămână la schema de tratament inițială până în săptămâna 24, moment în care sunt trecuți la tratamentul cu DOR/3TC/TDF [N= 223, grupul în care a avut loc întârzierea schimbării tratamentului (*Delayed Switch Group* = DSG)]. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost 43 ani, 16 % au fost femei și 24% au fost non-caucazieni.

În studiul DRIVE-SHIFT, o schimbare imediată la tratamentul cu DOR/3TC/TDF nu s-a demonstrat a fi inferioară în săptămâna 48, comparativ cu continuarea schemei de tratament inițiale în săptămâna 24, așa cum a fost evaluat de proporția de subiecți cu HIV-1 ARN < 40 copii/ml. Rezultatele tratamentului sunt prezentate în Tabelul 6. Au fost observate rezultate semnificative în săptămâna 24 a studiului în fiecare grup de tratament.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea răspunsului la tratament (abordarea de tip „Snapshot”) în studiul DRIVE-SHIFT.

Rezultat	DOR/3TC/TDF O dată pe zi ISG Săptămâna 48 N=447	Schema inițială de tratament DSG Săptămâna 24 N=223
ARN HIV-1 < 40 copii/ml	90%	93%
ISG-DSG, diferență (IÎ 95%)*	-3,6 % (-8%, 0,9%)	
Proporția (%) de subiecți cu ARN HIV-1 < 40 copii/ml în funcție de schema de tratament inițială administrată		
Inhibitori de protează (IP) - potențare cu ritonavir sau cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potențat cu cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
INNRT	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporția (%) de subiecți cu ARN HIV-1 < 40 copii/ml în funcție de $CD4^+$ celule-T la momentul inițial (celule/mm^3)		
< 200 celule/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celule/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN HIV-1 ≥ 40 copii/ml†	3 %	4 %
Fără date virusologice din intervalul de timp evaluat	8 %	3 %
Întreruperea studiului din cauza RA sau a deceselor‡	3 %	0
Întreruperea studiului din cauza altor motive§	4 %	3 %
În studiu dar cu date lipsă în intervalul de timp evaluat	0	0

*IÎ 95% pentru diferența dintre tratamente a fost calculat utilizând metoda ajustată Mantel-Haenszel a stratificării.

†Include subiecți care au întrerupt tratamentul folosit în studiu sau au întrerupt studiul înainte de săptămâna 48 pentru ISG sau înainte de săptămâna 24 pentru DSG din cauza lipsei sau scăderii eficacității și subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 40 copii/ml la intervalul de evaluare din săptămâna 48 pentru ISG și la intervalul de evaluare din săptămâna 24 pentru DSG.

‡Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau a decesului dacă acestea nu au determinat obținerea de date virusologice în intervalul de timp specificat.

§Alte motive includ: subiect care a abandonat studiul, non-complianța privind tratamentul administrat în studiu, decizia medicului, devieri de la protocol, retragerea subiectului din studiu.

Schema de tratament inițială = IP (în special, atazanavir, darunavir, sau lopinavir) și ritonavir sau cobicistat pentru potențare, sau elvitegravir potențat cu cobicistat, sau INNRT (în special, efavirenz, nevirapină, sau rilpivirină), fiecare administrat împreună cu două INRT.

Întreruperea tratamentului ca urmare a apariției reacțiilor adverse

În cadrul unei analize cu date cumulate care combină datele de la două studii cu pacienți netratați anterior (P007 și DRIVE-AHEAD), în grupul de tratament asociat (2,8%), cu doravirină (100 mg) comparativ cu grupul de tratament asociat, cu EFV (6,1%) a fost observată o proporție mai mică de subiecți care au întrerupt administrarea ca urmare a apariției unei reacții adverse până în săptămâna 48 (diferență terapeutică -3,4%, valoare p 0,012).

Copii și adolescenți

Eficacitatea doravirinei a fost evaluată în asociere cu lamivudină și tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț de tratament, la pacienți adolescenți infectați cu HIV-1, cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani (IMPAACT 2014) (Protocolul 027)).

La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 15 ani (interval: 12 până la 17), 58% erau femei, 78% erau asiatici și 22% erau de rasă neagră, iar numărul median de celule T CD4+ a fost de 713 celule pe mm^3 (interval: 84 până la 1397). După trecerea la DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) dintre subiecții cu supresie virusologică au rămas suprimați virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 24 și 93% (40/43) au rămas suprimați virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 48.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu doravirină la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica doravirinei a fost studiată la subiecți sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1. Farmacocinetica doravirinei este similară la subiecții sănătoși și la subiecții infectați cu HIV-1. Starea de echilibru farmacocinetic a fost realizată, în general, până în ziua 2 a administrării o dată pe zi, în condițiile unor indici de acumulare de 1,2 până la 1,4 pentru ASC_{0-24}, C_{max} și $C_{24\ ore}$. Farmacocinetica doravirinei la starea de echilibru farmacocinetic după administrarea a 100 mg o dată pe zi la subiecți cu infecție cu HIV-1, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, este prezentată mai jos.

Parametru MG (CV%)	ASC_{0-24} µg x oră/ml	C_{max} µg/ml	$C_{24\ ore}$ µg/ml
Doravirină 100 mg o dată pe zi	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
MG: medie geometrică, CV%: medie geometrică a coeficientului de variație			

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 2 ore după administrarea orală. Doravirina are o biodisponibilitate absolută estimată la aproximativ 64% pentru comprimatul de 100 mg.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

Administrarea unui singur comprimat de doravirină cu o masă hiperlipidică la subiecți sănătoși a determinat o creștere cu 16% și 36% a ASC pentru doravirină și respectiv a $C_{24\ ore}$, deși C_{max} nu a fost influențată semnificativ.

Distribuție

Pe baza administrării intravenoase a unei microdoze, volumul de distribuție a doravirinei este de 60,5 l. Doravirina se fixează pe proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 76%.

Metabolizare

Potrivit datelor *in vitro*, doravirina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A.

Eliminare

Doravirina prezintă un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 15 ore. Doravirina este eliminată în principal prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4. Excreția biliară a medicamentului nemodificat poate contribui la eliminarea doravirinei, însă această cale de eliminare nu este considerată a fi semnificativă. Eliminarea medicamentului nemodificat prin excreție urinară este minoră.

Insuficiență renală

Excreția renală a doravirinei este minoră. Într-un studiu care a comparat 8 subiecți cu insuficiență renală severă și 8 subiecți fără insuficiență renală, expunerea la o doză unică de doravirină a fost cu 31% mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, care a inclus subiecți cu Cl_{cr} între 17 și 317 ml/minut, funcția renală nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii doravirinei. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Doravirina nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Doravirina este în principal metabolizată și eliminată pe cale hepatică. Într-un studiu care a comparat 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (încadrată în clasa B Child-Pugh în primul rând ca urmare a scorului crescut pentru encefalopatie și ascită) și 8 subiecți fără insuficiență hepatică, nu a existat nicio diferență relevantă clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doravirina nu a fost studiată la subiecții cu insuficiență hepatică severă (scor C Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Valorile medii ale expunerii la doravirină au fost similare la 54 pacienți adolescenți cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg cărora li s-a administrat doravirină sau combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil în IMPAACT 2014 (Protocol 027), comparativ cu adulții cărora li s-a administrarat doravirină sau combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil (Tabelul 7).

Tabelul 7: Farmacocinetica doravirinei la starea de echilibru după administrarea de doravirină sau de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil la pacienți adolescenți infectați cu HIV, cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg

Parametru*	**Doravirină**[†]
ASC_{0-24} (µg x oră/ml)	16,4 (24)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)

*Prezentat ca medie geometrică (CV%: medie geometrică a coeficientului de variație)
[†]Din analiza FC populațională (n=54)
Abrevieri: ASC=aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; C_{max}=concentrația plasmatică maximă; C_{24}=concentrația plasmatică la 24 ore

Vârstnici

Într-un studiu de faza 1 sau într-o analiză farmacocinetică populațională, deși a fost inclus un număr limitat de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste (n=36), nu au fost identificate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei la subiecții cu vârsta de minimum 65 ani comparativ cu subiecții cu vârsta sub 65 ani. Nu este necesară ajustarea dozei.

Sex

În cazul doravirinei nu au fost identificate diferențe farmacocinetice relevante clinic între bărbați și femei.

Rasă

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a doravirinei la subiecți sănătoși și subiecți infectați cu HIV-1, nu au fost identificate diferențe determinate de rasă relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere cu doravirină administrată oral au fost efectuate la șobolan și iepure, în condițiile unei expuneri de aproximativ 9 ori (șobolan) și de 8 ori (iepure) mai mari decât expunerea la om la doza recomandată (DRO), fără să apară efecte asupra dezvoltării embriofetale (șobolan și iepure) sau a dezvoltării pre/postnatale (șobolan). Studiile efectuate la femele gestante de șobolan și iepure au arătat că doravirina este transferată prin placentă la făt, concentrațiile plasmatice fetale fiind de până la 40% (iepure) și 52% (șobolan) din concentrațiile plasmatice materne în ziua 20 de gestație.

După administrarea orală, doravirina a fost excretată în laptele femelelor de șobolan, concentrațiile din lapte fiind de aproximativ 1,5 ori mai mari decât cele plasmatice .

Carcinogeneză

Studiile pe termen lung privind carcinogenitatea doravirinei la șoarece și șobolan nu au evidențiat niciun potențial carcinogen, la expuneri estimate de până la 6 ori (șoarece) și de 7 ori (șobolan) mai mari decât expunerea la om la doza recomandată.

Mutageneză

Doravirina nu a demonstrat genotoxicitate în cadrul unei baterii de teste efectuate *in vitro* sau *in vivo*.

Tulburări de fertilitate

Nu au fost observate efecte asupra fertilității, a performanței de împerechere sau a etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare în cazul administrării doravirinei la șobolan, în condițiile unei expuneri de până la 7 ori mai mare decât expunerea la doza recomandată pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică (E468)
Acetat succinat de hipromeloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Filmul comprimatului

Ceară carnauba (E903)
Hipromeloză (E464)
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.
A se utiliza în decurs de 35 zile după prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați medicamentul în flaconul original și țineți flaconul închis ermetic pentru a-l proteja de umezeală. Nu îndepărtați desicantul. Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere a flaconului vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă, cu desicant din gel de siliciu.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:
- 1 flacon cu 30 comprimate filmate.
- 90 comprimate filmate (3 flacoane cu 30 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 07 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. **ETICHETAREA**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pifeltro 100 mg comprimate filmate
doravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține doravirină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. A se înghiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pifeltro

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pifeltro 100 mg comprimate filmate
doravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține doravirină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se înghiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pifeltro 100 mg comprimate filmate
doravirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pifeltro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pifeltro
3. Cum să luați Pifeltro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pifeltro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pifeltro și pentru ce se utilizează

Ce este Pifeltro
Pifeltro este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV („virusul imunodeficienței umane“). Acesta aparține unei clase de medicamente denumite „medicamente antiretrovirale“.

Pifeltro conține substanța activă doravirină – un inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei (INNRT).

Pentru ce se utilizează Pifeltro
Pifeltro este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg. HIV este virusul care determină SIDA („Sindromul imunodeficienței dobândite“). Nu trebuie să luați Pifeltro dacă medicul vă spune că virusul care v-a provocat infecția este rezistent la doravirină.

Pifeltro trebuie utilizat în combinație cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

Cum acționează Pifeltro
În cazul utilizării împreună cu alte medicamente, Pifeltro acționează împiedicând virusul HIV să se multiplice în organismul dumneavoastră. Acest lucru se va realiza prin:
- scăderea concentrației de HIV din sânge (aceasta se numește „încărcătură virală”)
- creșterea concentrației de celule albe din sânge denumite „$CD4^+$ T”. Acestea sunt în măsură să vă întărească sistemul imunitar. Este posibil ca acest fapt să vă scadă riscul de deces timpuriu sau de dobândire a infecțiilor care pot apărea dacă sistemul imunitar este deficitar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pifeltro

Nu luați Pifeltro

- dacă sunteți alergic la doravirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă luați următoarele medicamente:
  - carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru convulsii)
  - rifampicină, rifapentină (medicamente utilizate pentru tuberculoză)
  - sunătoare (Hypericum perforatum, un remediu din plante utilizat pentru depresie și anxietate) sau produse care conțin sunătoare
  - mitotan (un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului)
  - enzalutamidă (un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului de prostată)
  - lumacaftor (un medicament utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice)

Nu luați Pifeltro dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Pifeltro. Vezi de asemenea pct. „**Pifeltro împreună cu alte medicamente**".

Atenționări și precauții
Înainte să luați Pifeltro, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții severe la nivelul pielii
Reacții severe la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson/necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Pifeltro. Opriți utilizarea Pifeltro și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave de la nivelul pielii descrise la pct 4.

Sindromul de reactivare imună
Acest lucru se poate întâmpla atunci când începeți să luați orice medicament pentru tratamentul infecției cu HIV, inclusiv acest medicament. Este posibil ca sistemul dumneavoastră imunitar să devină mai puternic și să înceapă să lupte împotriva infecțiilor care au fost ascunse în organismul dumneavoastră un timp îndelungat. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă începeți să prezentați orice simptome noi după ce ați început să luați medicamentul pentru infecția cu HIV.

De asemenea, pot să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremor, sau hiperactivitate, vă rugăm să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră, astfel încât acesta să caute tratamentul necesar.

Copii și adolescenți
Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg. Utilizarea Pifeltro la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg nu a fost încă studiată.

Pifeltro împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Deoarece alte medicamente pot influența modul în care acționează Pifeltro și Pifeltro poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Exisă unele medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu Pifeltro. Vezi lista de la pct. „Nu luați Pifeltro".

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua următoarele medicamente împreună cu Pifeltro, deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza medicamentelor:

- bosentan (un medicament utilizat pentru a trata boala pulmonară)
- dabrafenib (un medicament utilizat pentru a trata cancerul de piele)
- lesinurad (un medicament utilizat pentru a trata guta)
- modafinil (un medicament utilizat pentru a trata somnolența excesivă)
- nafcilină (un antibiotic utilizat pentru a trata anumite infecții bacteriene)
- rifabutină (un medicament utilizat pentru a trata anumite infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
- etil de telotristat (un medicament utilizat pentru a trata diareea la persoane cu sindrom carcinoid)
- tioridazină (un medicament utilizat pentru a trata afecțiuni psihice, cum este schizofrenia)

Dacă medicul dumneavoastră decide că trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Pifeltro, trebuie administrat un comprimat de doravirină de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore).

Medicul dumneavoastră poate verifica rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge sau poate monitoriza apariția reacțiilor adverse, dacă luați următoarele medicamente împreună cu Pifeltro:

- sirolimus (un medicament utilizat pentru a controla răspunsul imun al organismului dumneavoastră după un transplant)
- tacrolimus (un medicament utilizat pentru a controla răspunsul imun al organismului dumneavoastră după un transplant)

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, dicutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile administrării Pifeltro. Se recomandă a se evita utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Această recomandare este determinată de faptul că nu a fost studiată administrarea în timpul sarcinii și nu se cunoaște dacă acesta vă va afecta copilul în timpul sarcinii.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Dacă aveți senzație de oboseală, amețeală sau somnolență după ce ați luat acest medicament, se recomandă precauție atunci când mergeți pe bicicletă, conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Comprimatele de Pifeltro conțin lactoză
Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la lactoză, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Pifeltro

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Acest medicament trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV.

Cât să luați
Doza recomandată este 1 comprimat o dată pe zi. Dacă luați anumite medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza administrată de doravirină. Vezi pct. „Pifeltro împreună cu alte medicamente” pentru lista cu medicamente.

Administrarea acestui medicament
- Înghițiți comprimatul întreg (nu îl sfărâmați sau mestecați)
- Acest medicament poate fi administrat cu alimente sau între mese.

Dacă luați mai mult Pifeltro decât trebuie
Nu depășiți doza recomandată. Dacă în mod accidental ați luat mai mult Pifeltro decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Pifeltro
- Este important să nu omiteți sau să nu săriți peste administrarea dozelor acestui medicament.
- Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă următoarea doză ar trebui luată în decurs de 12 ore, săriți peste doza pe care ați omis-o și luați următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, continuați tratamentul ca înainte.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.
- Dacă nu sunteți sigur cum să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Pifeltro
Nu rămâneți fără acest medicament. Achiziționați medicamentul pe baza prescripţiei sau discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a îl epuiza.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Nu opriți administrarea acestui medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

Opriți utilizarea Pifeltro și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome: pete roșiatice neridicate pe trunchi, în formă de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule centrale, descuamarea pielii, ulcere la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică). Frecvența acestor reacții nu poate fi estimată din datele disponibile.

Alte reacții adverse care pot să apară

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane:
- vise neobișnuite, dificultate în a adormi (insomnie)
- dureri de cap, amețeli, somnolență
- senzație de rău (greață), diaree, dureri de stomac, vărsături, gaze (flatulență)
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de oboseală

Testele de sânge pot de asemenea să arate și:
- valori crescute ale enzimelor ficatului (ALT)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane:
- coșmaruri, depresie, anxietate, iritabilitate, confuzie, gânduri de suicid
- tulburări de concentrare, tulburări de memorie, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor, rigiditate musculară, somn de calitate slabă
- tensiune arterială mare

- constipație, disconfort la nivelul stomacului, umflare sau balonare la nivelul stomacului (distensie abdominală), indigestie, scaune moi, spasme la nivelul stomacului
- mâncărimi
- dureri musculare, dureri la nivelul articulațiilor
- senzație de slăbiciune, stare generală de rău

Este posibil ca testele de sânge să arate și:
- valori scăzute ale fosfatului
- valori crescute ale enzimelor ficatului (AST)
- valori crescute ale lipazei
- valori crescute ale amilazei
- valori scăzute ale hemoglobinei

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 persoane:
- agresivitate, halucinații, dificultate de adaptare la schimbări, schimbări de dispoziție, mers în timpul somnului,
- dificultate la respirație, amigdale mărite
- senzație de evacuare incompletă după defecație
- inflamație a pielii provocată de alergie, înroșire a pielii la nivelul obrajilor, nasului, bărbiei sau a frunții, umflături mici sau coșuri la nivelul feței
- afectare a rinichilor, probleme la nivelul rinichilor, pietre la rinichi
- dureri la nivelul pieptului, senzație de frig, dureri, sete

Analizele de sânge pot să arate și:
- valori scăzute ale magneziului
- valori crescute ale creatin fosfokinazei

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pifeltro

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Acest medicament trebuie utilizat în decurs de 35 zile de la prima deschidere a flaconului.
- Flaconul conține un desicant care protejează comprimatele de umiditate. Păstrați desicantul în interiorul flaconului și nu îl aruncați până când nu ați terminat de luat toate comprimatele.
- Păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pifeltro
- Substanța activă este doravirină 100 mg.
- Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică E468; acetat succinat de hipromeloză; lactoză monohidrat; stearat de magneziu E470b; celuloză microcristalină E460 și dioxid de siliciu coloidal anhidru E551. Comprimatele sunt filmate cu un înveliș filmat care conține următoarele

componente: ceară carnauba E903; hipromeloză E464; lactoză monohidrat; dioxid de titan E171 și triacetină E1518.

Cum arată Pifeltro și conținutul ambalajului
Pifeltro este disponibil sub formă de comprimate filmate cu formă ovală, de culoare albă și este inscripționat cu sigla companiei și 700 pe una dintre fețe, cealalată față fiind netedă.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:
- 1 flacon cu 30 comprimate filmate.
- 90 comprimate filmate (3 flacoane cu câte 30 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.