

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pifeltro 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 222 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela tableta oválneho tvaru s rozmermi 19,00 mm x 9,50 mm s vytlačeným logom spoločnosti a „700“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pifeltro je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) bez predchádzajúceho alebo súčasného dôkazu rezistencie na lieky triedy nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 100 mg tableta, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Úprava dávkovania

Ak sa Pifeltro podáva súbežne s rifabutínom, má sa užívať jedna 100 mg tableta Pifeltra dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie doravirínu s inými stredne silnými induktormi CYP3A sa nehodnotilo, ale očakávajú sa znížené koncentrácie doravirínu. Ak sa súbežnému podávaniu s inými stredne silnými induktormi CYP3A (napr. dabrafenib, lezinurad, bosentán, tioridazín, nafcilín, modafinil, etyltelotristát) nedá vyhnúť, má sa užívať jedna 100 mg tableta Pifeltra dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku Pifeltra do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má ho užiť hneď ako je to možné a ďalej pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime. Ak sa pacient oneskorí s dávkou

o viac ako 12 hodín, nemá užiť vynechanú dávku, ale má užiť nasledujúcu dávku v pravidelne naplánovanom čase. Pacient nemá užiť naraz 2 dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky doravirínu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky doravirínu. Doravirín sa neskúmal u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu a u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky doravirínu. Doravirín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C). Nie je známe, či sa bude u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene zvyšovať expozícia doravirínu. Preto, ak sa doravirín podáva pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, odporúča sa opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Pifeltra u detí mladších ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Pifeltro sa musí užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla a tableta sa musí prehltnúť celá (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmu cytochróm P450 CYP3A je kontraindikované, pretože sa očakávajú významné zníženia plazmatických koncentrácií doravirínu, ktoré môžu znížiť účinnosť Pifeltra (pozri časti 4.4 a 4.5). Tieto lieky zahŕňajú, nie sú však obmedzené len na nasledujúce:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín
- rifampicín, rifapentín
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- mitotán
- enzalutamid
- lumakaftor.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Substitúcie NNRTI a používanie doravirínu

Doravirín sa nehodnotil u pacientov s predchádzajúcim virologickým zlyhaním pri ktorejkoľvek inej antiretrovírusovej liečbe. Mutácie súvisiace s NNRTI zistené počas skríningu boli súčasťou kritérií na vylúčenie zo štúdií fázy 2b/3. Prelomový bod pre zníženie citlivosti vyvolané rôznymi substitúciami NNRTI, ktoré je spojené so znížením klinickej účinnosti, nebol stanovený (pozri časť 5.1). Neexistuje dostatočný klinický dôkaz na podporu používania doravirínu u pacientov infikovaných HIV-1 s dokázanou rezistenciou na lieky triedy NNRTI.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Počas používania po uvedení režimov obsahujúcich doravirín na trh boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, režimy obsahujúce doravirín sa majú okamžite vysadiť a má sa zvážiť náhradná liečba (podľa potreby). Klinický stav pacienta sa má starostlivo sledovať a má sa začať s vhodnou liečbou. Pokiaľ sa u pacienta počas používania režimov obsahujúcich doravirín objavila závažná reakcia, ako je TEN, liečba režimami obsahujúcimi doravirín sa u tohto pacienta už nikdy nesmie obnoviť.

Užívanie s induktormi CYP3A

Pri predpisovaní doravirínu s liekmi, ktoré môžu znížiť jeho expozíciu, sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov liečených kombinovanou antiretrovírusovou liečbou bol hlásený syndróm imunitnej reaktívácie. Počas úvodnej fázy kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže u pacientov, ktorých imunitný systém odpovedá, vzniknúť zápalová reakcia na indolentné alebo reziduálne oportúnne infekcie (ako sú infekcie spôsobené *Mycobacterium avium*, cytomegalovírusom, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* [*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP] alebo tuberkulóza), ktorá si môže vyžadovať ďalšie zhodnotenie a liečbu.

Boli tiež hlásené autoimunitné ochorenia (ako sú Gravesova choroba, autoimunitná hepatitída, polymyozitída a Guillainov-Barrého syndróm) v dôsledku imunitnej reaktívácie. Čas do ich nástupu je však rôznorodejší a tieto ochorenia sa môžu objaviť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Laktóza

Tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na doravirín

Doravirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A a pri liekoch indukujúcich alebo inhibujúcich CYP3A sa očakáva, že ovplyvnia klírens doravirínu (pozri časť 5.2). Doravirín sa nemá súbežne podávať s liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmu CYP3A, pretože sa očakávajú významné zníženia plazmatických koncentrácií doravirínu, ktoré môžu znížiť jeho účinnosť (pozri časti 4.3 a 5.2).

Súbežné podávanie so stredne silným induktorom CYP3A, rifabutínom, znížilo koncentrácie doravirínu (pozri tabuľku 1). Ak sa doravirín podáva súbežne s rifabutínom, dávka doravirínu sa má zvýšiť na 100 mg dvakrát denne (dávky sa majú užiť s odstupom približne 12 hodín (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie doravirínu s inými stredne silnými induktormi CYP3A sa neskúmalo, ale očakávajú sa znížené koncentrácie doravirínu. Ak sa súbežnému podávaniu s inými stredne silnými induktormi CYP3A (napr. dabrafenib, lezinurad, bosentan, tioridazín, nafcilín, modafinil, etyltelotristát) nedá vyhnúť, dávka doravirínu sa má zvýšiť na 100 mg dvakrát denne (dávky sa majú užiť s odstupom približne 12 hodín) (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie doravirínu a liekov, ktoré inhibujú CYP3A, môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií doravirínu. Ak sa doravirín podáva súbežne s inhibítormi CYP3A, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Účinky doravirínu na iné lieky

Je nepravdepodobné, že doravirín podávaný v dávke 100 mg jedenkrát denne bude mať klinicky významný účinok na plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú závislé od transportných proteínov pre absorpciu a/alebo elimináciu, alebo ktoré sa metabolizujú prostredníctvom enzýmov CYP.

Súbežné podávanie doravirínu a citlivého substrátu CYP3A, midazolamu, však vyvolalo 18 % zníženie expozície midazolamu, čo naznačuje, že doravirín môže byť slabý induktor CYP3A. Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní doravirínu s liekmi, ktoré sú citlivé substráty CYP3A a ktoré majú aj úzke terapeutické okno (napr. takrolimus a sirolimus).

Tabuľka interakcií

Tabuľka 1 uvádza preukázané alebo iné potenciálne liekové interakcie s doravirínom, nie sú však zahrnuté všetky (zvýšenie je vyznačené ako ↑, zníženie ako ↓ a žiadna zmena ako ↔).

Tabuľka 1: Interakcie doravirínu s inými liekmi

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
Liečivá znižujúce množstvo kyseliny		
antacidá (perorálna suspenzia s obsahom hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého) (20 ml SD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
pantoprazol (40 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↓ doravirínu AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
omeprazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu		
lizinopril	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ lizinoprilu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antiandrogény		
enzalutamid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
Antibiotiká		
nafcilín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Antikonvulzíva		
karbamazepín oxkarbazepín fenobarbital fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antidiabetiká		
metformín (1 000 mg SD, 100 mg doravirínu QD)	↔ metformínu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
kanagliflozín liraglutid sitagliptín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ kanagliflozínu ↔ liraglutidu ↔ sitagliptínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antidiaroidiká		
etyllosetrón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Antiuratiká a urikozuriká		
lezinurad	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Antimykobakteriálne liečivá		
jednorazová dávka rifampicínu (600 mg SD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
viacnásobná dávka rifampicínu (600 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↓ doravirínu AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcia CYP3A)	

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
rifapentín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
rifabutín (300 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↓ doravirínu AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcia CYP3A)	Ak sa doravirín podáva súbežne s rifabutínom, dávka doravirínu sa má zvýšiť na 100 mg dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Antineoplastiká		
mitotán	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antipsychotiká		
tioridazín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Azolové antimykotiká		
ketokonazol (400 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↑ doravirínu AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
flukonazol itraconazol posakonazol vorikonazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A4)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Blokátory kalciových kanálov		
diltiazem verapamil	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Liečba cystickej fibrózy		
lumakaftor	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antagonisty endotelínových receptorov		
bosentán	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
Antivirotiká proti hepatitíde C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasviru QD + 200 mg grazopreviru QD, 100 mg doravirínu QD)	↑ doravirínu AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inhibícia CYP3A) ↔ elbasviru AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazopreviru AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasviru SD + 400 mg sofosbuviru SD, 100 mg doravirínu SD)	↑ doravirínu AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasviru AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuviru 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)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
sofosbuvir/velpatasvir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
sofosbuvir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
daklatasvir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir a dasabuvir+/-ritonavir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A ritonavirom)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
dasabuvir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
glekaprevir, pibrentasvir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ribavirín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Rastlinné doplnky		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antivirotiká na liečbu HIV		
Inhibítory fúzie a vstupu		
enfuvirtid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ enfuvirtidu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
maravirok	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ maraviroku	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory proteázy		
PI posilnené ritonavirom† (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A) ↔ posilnených PI	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
PI posilnené kobicistátom (darunavir, atazanavir)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A) ↔ posilnených PI	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory prenosu reťazcov integrázou		
dolutegravir (50 mg QD, 200 mg doravirínu QD)	↔ doravirínu AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegraviru AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (inhibícia BCRP)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
raltegravir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ raltegraviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
elvitegravir posilnený ritonavirom [†]	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A) ↔ elvitegraviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
elvitegravir posilnený kobicistátom	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A) ↔ elvitegraviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory nukleozidovej reverznej transkriptázy (NRTI)		
tenofovir-dizoproxil (245 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
lamivudín + tenofovir-dizoproxil (300 mg lamivudínu SD + 245 mg tenofovir-dizoproxilu SD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudínu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovirov AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
abakavir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ abakaviru	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
emtricitabín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ emtricitabínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
tenofovir-alafenamid	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↔ tenofovir-alafenamidu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
Imunosupresíva		
takrolimus sirolimus	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↓ takrolimu, sirolimu (indukcia CYP3A)	Sledujte koncentrácie takrolimu a sirolimu v krvi, pretože môže byť potrebné upraviť dávku týchto liekov.
Inhibítory kinázy		
dabrafenib	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Opioidné analgetiká		
metadón 20-200 mg QD individualizovaná dávka, 100 mg doravirínu QD	↓ doravirínu AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadónu AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadónu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
buprenorfin naloxón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ buprenorfinu ↔ naloxónu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Perorálne kontraceptíva		
0,03 mg etinylestradiolu/ 0,15 mg levonorgestrelu SD, 100 mg doravirínu QD	↔ etinylestradiolu AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrelu AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
norgestimát/etinylestradiol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ norgestimátu/etinylestradiolu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Posilňovače farmakokinetiky		
ritonavir (100 mg BID, 50 mg doravirínu SD)	↑ doravirínu AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutickej skupiny	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov(90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom
kobicistát	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Psychostimulanciá		
modafinil	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať jedna tableta doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).
Sedatíva/hypnotiká		
midazolam (2 mg SD, 120 mg doravirínu QD)	↓ midazolamu AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Statíny		
atorvastatín (20 mg SD, 100 mg doravirínu QD)	↔ atorvastatínu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
rosuvastatín simvastatín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ rosuvasatínu ↔ simvastatínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadna zmena IS = interval spoľahlivosti; SD = single dose, jednorazová dávka; QD = jedenkrát denne; BID = dvakrát denne *AUC _{0-∞} pre jednorazovú dávku, AUC ₀₋₂₄ pre jedenkrát denne. † Interakcia sa hodnotila len s ritonavírom.		

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití doravirínu u gravidných žien.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Na sledovanie účinkov na matku a plod u pacientok vystavených antiretrovírusovým liekom počas gravidity sa zriadil Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní k tomu, aby zapisovali pacientky do tohto registra.

Štúdie na zvieratách s doravirínom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu doravirínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa doravirín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie doravirínu do mlieka (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch doravirínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky doravirínu na fertilitu pri expozičných hladinách vyšších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pifeltro má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby doravirínom bola hlásená únava, závrat a somnolencia (pozri časť 4.8). Je to potrebné vziať do úvahy pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní fázy 3 s doravirínom v kombinácii s 2 nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami nevoľnosť (4 %) a bolesť hlavy (3 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s doravirínom v kombinácii s 2 NRTI pochádzajúce z klinických skúšaní fázy 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT a DRIVE-AHEAD) a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií súvisiacich s doravirínom pri používaní v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Zriedkavé	pustulárna vyrážka
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	hypofosfatémia
Zriedkavé	hypomagneziémia
Psychické poruchy	
Časté	nezvyčajné sny, insomnie ¹
Menej časté	nočná mora, depresia ² , úzkosť ³ , podráždenosť, stav zmätenosti, samovražedné myšlienky
Zriedkavé	agresivita, halucinácia, adaptačná porucha, zmena nálady, somnambulizmus
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy, závrat, somnolencia
Menej časté	porucha pozornosti, porucha pamäti, parestézia, hypertónia, nízka kvalita spánku
Poruchy ciev	
Menej časté	hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	dyspnoe, hypertrofia mandlí
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	nauzea, hnačka, nadúvanie, abdominálna bolesť ⁴ , vracanie

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Menej časté	zápcha, abdominálny diskomfort ⁵ , abdominálna distenzia, dyspepsia, mäkká konzistencia stolice ⁶ , porucha gastrointestinálnej motility ⁷
Zriedkavé	nutkanie na stolicu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka ⁸
Menej časté	pruritus
Zriedkavé	alergická dermatitída, rosacea
Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	myalgia, artralgia
Zriedkavé	muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močových ciest	
Zriedkavé	akútne poškodenie obličiek, porucha obličiek, močové kamene, nefrolitiáza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava
Menej časté	asténia, malátnosť
Zriedkavé	bolesť v hrudníku, triaška, bolesť, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁹
Menej časté	zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina amylázy, znížená hladina hemoglobínu
Zriedkavé	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

¹insomnia zahŕňa: insomniu, iniciálnu insomniu a poruchu spánku

²depresia zahŕňa: depresiu, depresívnu náladu, veľkú depresiu a pretrvávajúcu depresívnu poruchu

³úzkosť zahŕňa: úzkosť a generalizovanú úzkostnú poruchu

⁴abdominálna bolesť zahŕňa: bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha

⁵abdominálny diskomfort zahŕňa: abdominálny diskomfort a diskomfort v epigastriu

⁶mäkká konzistencia stolice zahŕňa: mäkkú konzistenciu stolice a nezvyčajnú stolicu

⁷porucha gastrointestinálnej motility zahŕňa: poruchu gastrointestinálnej motility a časté vyprázdňovanie stolice

⁸vyrážka zahŕňa: vyrážku, makulárnu vyrážku, erytematóznú vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku a žihľavku

⁹zvýšená hladina alanínaminotransferázy zahŕňa: zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy a hepatocelulárne poškodenie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov infikovaných vírusom HIV so závažnou imunitnou nedostatočnosťou môže pri začatí kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu bol však variabilnejší a tieto prípady sa môžu vyskytnúť o niekoľko mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s liečebnými režimami obsahujúcimi doravirín boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť doravirínu ako zložky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxililu sa hodnotila v otvorenom skúšaní (IMPAACT 2014 (Protokol 027)) do 48. týždňa u 45 pediatrických pacientov vo

veku 12 až menej ako 18 rokov infikovaných HIV-1, ktorí boli vo virologickej supresii alebo neboli doteraz liečení. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol podobný tomu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o možných akútnych príznakoch a prejavoch predávkovania doravirínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, ATC kód: J05AG06

Mechanizmus účinku

Doravirín je pyridinónový nenukleozidový inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy a inhibuje replikáciu HIV-1 pomocou nekompetitívnej inhibície HIV-1 reverznej transkriptázy (RT). Doravirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy α , β ani mitochondriálnu DNA polymerázu γ .

Antivírusová aktivita v bunkových kultúrach

Pri testovaní pomocou reportérových buniek MT4-GFP v prítomnosti 100 % normálneho ľudského séra doravirín preukázal proti divokému typu laboratórneho kmeňa HIV-1 hodnotu EC_{50} (effective concentration) $12,0 \pm 4,4$ nmol/l. Doravirín vykazoval antivírusovú aktivitu proti širokému panelu primárnych izolátov HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od 1,2 nmol/l do 10,0 nmol/l.

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými antivirotikami proti HIV

Antivírusová aktivita doravirínu nebola antagonistická, ak sa kombinoval s NNRTI ako delavirdín, efavirenz, etravirín, nevirapín alebo rilpivirín, s nukleozidovým analógom inhibítora reverznej transkriptázy (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI) ako abakavir, didanozín, emtricitabín, lamivudín, stavudín, tenofovir-dizoproxil alebo zidovudín, s inhibítormi proteázy ako darunavir alebo indinavir, inhibítorom fúzie ako enfuvirtid, s antagonistom koreceptora CCR5, maravirom, alebo inhibítorom prenosu reťazcov integrázou, raltegravírom.

Rezistencia

V bunkových kultúrach

Kmene rezistentné na doravirín boli selektované v bunkových kultúrach počínajúc divokým typom HIV-1 rôzneho pôvodu a podtypov, rovnako ako aj NNRTI-rezistentným HIV-1. Pozorované vznikajúce substitúcie aminokyselín v RT zahŕňali: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L a Y318F. Substitúcie V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L a Y318F viedli k 3,4- až 70-násobným zníženiam citlivosti na doravirín. Y318F v kombinácii s V106A, V106M, V108I alebo F227C viedla k väčším zníženiam citlivosti na doravirín ako samotná Y318F, ktorá viedla k 10-násobnému zníženiu citlivosti na doravirín. Časté NNRTI rezistentné mutácie (K103N, Y181C) neboli v štúdií *in vitro* selektované. V106A (spôsobujúca približne 19-násobnú zmenu) sa objavila ako iniciálna substitúcia vo víruse podtypu B a V106A alebo M vo víruse podtypu A a C. Navyše sa k V106 substitúciám následne objavila F227(L/C/V) alebo L234I substitúcia (dvojité mutantné formy spôsobovali > 100-násobnú zmenu).

V klinických skúšaníach

Doteraz neliečené dospelé osoby

Štúdie fázy 3 DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD zahrňovali doteraz neliečených pacientov (n = 747), kde boli nasledujúce substitúcie NNRTI súčasťou kritérií na vylúčenie: 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.

V podskupine analýzy rezistencie (osoby s HIV-1 RNA viac ako 400 kópií/ml pri virologickom zlyhaní alebo pri predčasnom ukončení štúdie, ktoré mali údaje o rezistencii) sa pozorovala nasledujúca novovzniknutá rezistencia.

Tabuľka 3: Vývin rezistencie až do konca 96. týždňa v populácii virologického zlyhania definovanej v protokole + populácii predčasného ukončenia

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	doravirín + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	doravirín/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Vhodný genotyp, n	15	18	32	33
Genotypová rezistencia na				
Doravirín alebo kontrola (DRV alebo EFV)	2 (doravirín)	0 (DRV)	8 (doravirín)	14 (EFV)
Základný režim NRTI	2**	0	6	5
len M184I/V	2	0	4	4
len K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, nukleozidový analóg inhibítora reverznej transkriptázy) v skupine s doravirínom: FTC/TDF (333) alebo ABC/3TC (50); NRTI v skupine DRV+r: FTC/TDF (335) alebo ABC/3TC (48) **Osoby dostali FTC/TDF ABC = abakavir; FTC = emtricitabín; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Vznikajúce substitúcie v RT spôsobujúce rezistenciu spojené s doravirínom zahŕňali jedno alebo viac z nasledujúcich: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R a Y318Y/F.

Dospelé osoby vo virologickej supresii

Štúdia DRIVE-SHIFT zahŕňala pacientov vo virologickej supresii (N=670) bez zlyhania liečby v anamnéze (pozri časť Klinická skúsenosť). Súčasťou inklúzyčných kritérií pre pacientov, ktorí na liečbu prešli z režimu založeného na PI alebo INI, bola zaznamenaná neprítomnosť genotypovej rezistencie (pred začiatkom prvej liečby) na doravirín, lamivudín a tenofovir. Vylučujúce substitúcie NNRTI boli tie, ktoré sú uvedené vyššie (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD), s výnimkou substitúcií K103N, G190A a Y181C v RT (prípustné v DRIVE-SHIFT). Zaznamenanie genotypizácie rezistencie pred liečbou nebolo vyžadované pre pacientov, ktorí na liečbu prešli z režimu založeného na NNRTI.

V klinickom skúšaní DRIVE-SHIFT počas liečby DOR/3TC/TDF podávanej buď počas úvodných 48 týždňov (priamy prechod, N=447) alebo 24 týždňov (oddialený prechod, N=209) sa u žiadnej osoby nevyvinula genotypová alebo fenotypová rezistencia na DOR, 3TC alebo TDF. U jednej osoby sa počas liečby základným režimom vyvinula mutácia M184M/I v RT a fenotypová rezistencia na 3TC a FTC. U žiadnej z 24 osôb (11 v skupine s priamym prechodom, 13 v skupine s oddialeným

prechodom) s mutáciami NNRTI na začiatku (K103N, G190A, alebo Y181C v RT) nedošlo k virologickému zlyhaniu až do 48. týždňa alebo do času ukončenia liečby.

Pediatrickí pacienti

V klinickom skúšaní IMPAACT 2014 (Protokol 027) žiadna z osôb, ktoré boli vo virologickej supresii na začiatku, nespĺnila kritériá pre analýzu rezistencie. Jedna doteraz neliečená osoba, ktorá splnila kritériá pre virologické zlyhanie definované v protokole (definované ako 2 po sebe nasledujúce výsledky vyšetrenia na plazmatickú HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml v 24. týždni alebo po ňom) bola hodnotená na rozvoj rezistencie; nebol zistený vznik žiadnej genotypovej alebo fenotypovej rezistencie na doravirín.

Skřížená rezistencia

Doravirín sa hodnotil u obmedzeného počtu pacientov s rezistenciou na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); v 48. týždni boli všetci pacienti potlačení na < 40 kópií/ml. Prelomový bod pre zníženie citlivosti vyvolané rôznymi substitúciami NNRTI, ktoré je spojené so znížením klinickej účinnosti, nebol stanovený.

Laboratórne kmene HIV-1 nesúce bežné mutácie K103N, Y181C alebo K103N/Y181C v RT súvisiace s NNRTI prejavovali menej ako 3-násobné zníženie citlivosti na doravirín v porovnaní s vírusom divokého typu, keď sa hodnotil v prítomnosti 100 % normálneho humánneho séra. V štúdiách *in vitro* bol doravirín schopný potlačiť nasledujúce substitúcie súvisiace s NNRTI; K103N, Y181C a G190A pod klinicky významnými koncentráciami.

Panel 96 rôznorodých klinických izolátov obsahujúcich mutácie súvisiace s NNRTI sa hodnotil na citlivosť na doravirín v prítomnosti 10 % fetálneho hovädzieho séra. Klinické izoláty obsahujúce substitúcie Y188L alebo V106 v kombinácii s A98G, H221Y, P225H, F227C alebo Y318F preukázali viac ako 100-násobný pokles citlivosti na doravirín. Iné stanovené substitúcie NNRTI priniesli 5- až 10-násobnú zmenu (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klinický význam 5- až 10-násobného zníženia citlivosti nie je známy.

Substitúcie spojené s rezistenciou na doravirín vznikajúce pri liečbe môžu viesť ku skřízenej rezistencii na efavirenz, rilpivirín, nevirapín a etravirín. V pivotných štúdiách z 8 osôb, u ktorých sa objavila vysoká úroveň rezistencie na doravirín, 6 osôb malo fenotypovú rezistenciu na EFV a nevirapín, 3 osoby na rilpivirín a 3 osoby mali čiastočnú rezistenciu na etravirín na základe testu Monogram Phenosense.

Klinická skúsenosť

Doteraz neliečené dospelé osoby

Účinnosť doravirínu je založená na analýze údajov v 96. týždni z dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných skúšaní fázy 3 (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD) u osôb infikovaných HIV-1 (n = 1 494), ktoré neboli doteraz liečené antiretrovírusovou liečbou. Substitúcie NNRTI, ktoré boli súčasťou kritérií na vylúčenie, pozri v časti Rezistencia.

V skúšaní DRIVE-FORWARD bolo randomizovaných 766 osôb a dostali aspoň 1 dávku buď doravirínu 100 mg alebo darunaviru + ritonaviru 800 + 100 mg jedenkrát denne, každú v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (FTC/TDF) alebo abakavirom/lamivudínom (ABC/3TC) na základe výberu skúšajúceho. Na začiatku bol medián veku osôb 33 rokov (rozmedzie 18 až 69 rokov), 86 % malo počet CD4⁺ T-buniek viac ako 200 buniek/mm³, 84 % bolo mužov, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 4 % mali koinfekciu hepatitídy B a/alebo C, 10 % malo v anamnéze AIDS, 20 % malo HIV-1 RNA viac ako 100 000 kópií/ml, 13 % dostávalo ABC/3TC a 87 % dostávalo FTC/TDF; tieto charakteristiky boli podobné medzi liečebnými skupinami.

V skúšaní DRIVE-AHEAD bolo randomizovaných 728 osôb a dostali aspoň 1 dávku buď doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilom 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) alebo

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (EFV/FTC/TDF) jedenkrát denne. Na začiatku bol medián veku osôb 31 rokov (v rozmedzí 18-70 rokov), 85 % bolo mužov, 52 % bolo inej ako bielej rasy, 3 % malo súbežnú infekciu hepatitídy B alebo C, 14 % malo v anamnéze AIDS, 21 % malo HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml a 12 % malo počet CD4⁺ T-buniek < 200 buniek/mm³; tieto charakteristiky boli podobné medzi liečebnými skupinami.

Výsledky zo 48. a 96. týždňa skúšania DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD sú uvedené v tabuľke 4. Režimy založené na doraviríne preukázali konzistentnú účinnosť naprieč demografickými a východiskovými prognostickými faktormi.

Tabuľka 4: Odpoveď účinnosti (<40 kópií/ml, Snapshot prístup) v pivotných štúdiách

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +2 NRTI (383)	DRV + r +2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. týždeň	83 %	79 %	84 %	80 %
Rozdiel (95 % IS)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96. týždeň*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Rozdiel (95 % IS)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Výsledky v 48. týždni (< 40 kópií/ml) podľa východiskových faktorov				
HIV-1 RNA kópie/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 %)
Počet CD4 buniek/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 %)
Základná liečba NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	N/A	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	N/A	
Podtyp vírusu				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Iný ako B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Priemerná zmena CD4 oproti východiskovej hodnote				
48. týždeň	193	186	198	188
96. týždeň	224	207	238	223

*Pre 96. týždeň boli niektoré osoby s chýbajúcim HIV-1 RNA vylúčené z analýzy

P007 bolo skúšanie fázy 2b u dospelých osôb infikovaných HIV-1 doteraz neliečených antiretrovírusovou liečbou (n = 340). V časti I boli osoby randomizované na užívanie jednej zo 4 dávok doravirínu alebo EFV, každej v kombinácii s FTC/TDF. Po 24. týždni boli všetky osoby randomizované na užívanie doravirínu prestavené na (alebo udržiavané na) doravirín 100 mg. Ďalšie osoby boli randomizované do časti II na užívanie buď doravirínu 100 mg alebo EFV, každý v kombinácii s FTC/TDF. V oboch častiach skúšania boli doravirín a EFV podávané formou zaslepenej liečby a FTC/TDF bol podávaný nezaslepené.

Tabuľka 5: Odpoveď účinnosti v 24. týždni (Snapshot prístup)

	Doravirín 25 mg (N=40) n (%)	Doravirín 50 mg (N=43) n (%)	Doravirín 100 mg (N=42) n (%)	Doravirín 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 kópií/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Rozdiely v liečbe[†] (95 % IS)^{††}	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6.6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Priemerná zmena CD4 oproti východiskovej hodnote (buniek/mm³)^{**}	154	113	134	141	121
[†] Pozitívna hodnota zvýhodňuje doravirín pred efavirenzom. ^{††} 95 % IS boli vypočítané použitím metódy podľa Miettinen a Nurminen s váhami úmernými veľkosti každej skupiny (skrining HBV-1 RNA > 100 000 kópií/ml alebo ≤ 100 000 kópií/ml) ^{**} Prístup na spracovanie chýbajúcich údajov: prístup pozorovaného zlyhania (Observed Failure (OF)). Pri osobách, ktoré ukončili priradenú liečbu kvôli nedostatočnej účinnosti bol východiskový počet CD4 prenesený. Poznámka: Doravirín aj efavirenz sa podávali s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (FTC/TDF).					

Dospelé osoby vo virologickej supresii

Účinnosť prechodu zo základného režimu pozostávajúceho z dvoch nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy podávaných v kombinácii s PI posilneným ritonavírom alebo kobicistátom alebo elvitegravirom posilneným kobicistátom alebo NNRTI na DOR/3TC/TDF sa hodnotila v randomizovanom otvorenom skúšaní (DRIVE-SHIFT) u dospelých osôb infikovaných HIV-1 vo virologickej supresii. Osoby museli byť vo virologickej supresii (HIV-1 RNA < 40 kópií/ml) pri ich základnom režime najmenej 6 mesiacov pred vstupom do skúšania, bez virologického zlyhania v anamnéze a museli mať zaznamenanú neprítomnosť substitúcií v RT vedúcich k rezistencii na doravirín, lamivudín a tenofovir (pozri časť Rezistencia). Osoby boli randomizované buď na prechod na DOR/3TC/TDF na začiatku [N = 447, skupina s priamym prechodom (Immediate Switch Group, ISG)] alebo na zotrvanie pri ich základnom režime do 24. týždňa, kedy prešli na DOR/3TC/TDF [N = 223, skupina s oddialeným prechodom (Delayed Switch Group, DSG)]. Na začiatku bol medián veku osôb 43 rokov, 16 % bolo žien a 24 % bolo inej ako bielej rasy.

V skúšaní DRIVE-SHIFT hodnotenom podľa podielu osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml sa priamy prechod na DOR/3TC/TDF preukázal ako neinferiórny v 48. týždni v porovnaní s pokračovaním v základnom režime v 24. týždni. Výsledky liečby sú uvedené v tabuľke 6. Pri porovnaní v 24. týždni štúdie sa pozorovali konzistentné výsledky v každej liečebnej skupine.

Tabuľka 6: Odpoveď účinnosti (Snapshot prístup) v štúdiu DRIVE-SHIFT

Výsledky	DOR/3TC/TDF Jedenkrát denne ISG 48. týždeň N=447	Základný režim DSG 24. týždeň N=223
HIV-1 RNA < 40 kópií/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, rozdiel (95 % IS)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Podiel (%) osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml podľa podávaného základného režimu		
PI posilnený ritonavírom alebo kobicistátom	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir posilnený kobicistátom	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Podiel (%) osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml podľa východiskového počtu CD4 ⁺ T-buniek (buniek/mm ³)		
< 200 buniek/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 buniek/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 kópií/ml†	3 %	4 %
Bez virologických údajov v časovom období	8 %	3 %
Ukončenie štúdie z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	3 %	0
Ukončenie štúdie z iných dôvodov§	4 %	3 %
Prítomnosť v štúdiu ale s chýbajúcimi údajmi v časovom období	0	0

*95 % IS pre rozdiel liečby sa vypočítal použitím Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej pre skupinu.

†Zahŕňa osoby, ktoré ukončili skúšanú liečbu alebo štúdiu pred 48. týždňom pri ISG alebo pred 24. týždňom pri DSG z dôvodu nedostatočnej účinnosti alebo straty účinnosti a osoby s HIV-1 RNA ≥ 40 kópií/ml v časovom období v 48. týždni pri ISG a v časovom období v 24. týždni pri DSG.

‡Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti (adverse event, AE) alebo smrti, ak to viedlo k absencii virologických údajov o liečbe v určenom časovom období.

§Ďalšie dôvody zahŕňajú: nemožnosť následného sledovania, non-compliance so skúšanou liečbou, rozhodnutie lekára, odchýlku od protokolu, vysadenie liečby osobou.

Základný režim = PI posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (konkrétne atazanavir, darunavir alebo lopinavir), alebo elvitegravir posilnený kobicistátom alebo NNRTI (konkrétne efavirenz, nevirapín alebo rilpivirín), každý podávaný s dvomi NRTI.

Ukončenie kvôli nežiaducim udalostiam

V zlúčenej analýze kombinujúcej údaje z dvoch skúšaní s doteraz neliečenými osobami (P 007 a DRIVE-AHEAD) sa pozoroval nižší podiel osôb, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti do 48. týždňa v skupinách s kombinovanou liečbou doravirínom (100 mg) (2,8 %) v porovnaní so skupinou s kombinovanou liečbou EFV (6,1 %) (liečebný rozdiel -3,4 %, hodnota p 0,012).

Pediatrická populácia

Účinnosť doravirínu sa hodnotila v kombinácii s lamivudínom a tenofovir-dizoproxilom (DOR/3TC/TDF) v otvorenom, jednoramennom skúšaní u pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 12 až menej ako 18 rokov (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na začiatku bol medián veku osôb 15 rokov (rozsah: 12 až 17), 58 % bolo žien, 78 % bolo ázijskej rasy a 22 % bolo čiernej rasy a medián počtu CD4+ T-buniek bol 713 buniek/mm³ (rozsah 84 až 1 397). Po prechode na DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) osôb vo virologickej supresii zostalo suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 24. týždni a 93 % (40/43) zostalo suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 48. týždni.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s doravirínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti-1 (HIV-1). Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika doravirínu sa skúmala u zdravých osôb a osôb infikovaných HIV-1. Farmakokinetika doravirínu je podobná u zdravých osôb aj osôb infikovaných HIV-1. Rovnovážny stav sa pri dávkovaní jedenkrát denne dosiahol zvyčajne na 2. deň, s podielom akumulácie 1,2 až 1,4 pre AUC₀₋₂₄, C_{max} a C₂₄. Farmakokinetické parametre doravirínu v rovnovážnom stave po podaní 100 mg jedenkrát denne osobám infikovaným HIV-1 založené na analýze populačnej farmakokinetiky sú uvedené nižšie.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
100 mg doravirínu jedenkrát denne	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometric mean, geometrický priemer, % CV: geometrický koeficient zmeny

Maximálne plazmatické koncentrácie sa po perorálnom podaní dosahujú 2 hodiny po podaní dávky. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť doravirínu zo 100 mg tablety je približne 64 %.

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu

Podanie jednej tablety s obsahom doravirínu s jedlom s vysokým obsahom tukov zdravým osobám viedlo k 16 % zvýšeniu AUC a 36 % zvýšeniu C₂₄ doravirínu, zatiaľ čo C_{max} nebola významne ovplyvnená.

Distribúcia

Na základe intravenózneho podania mikrodávky je distribučný objem doravirínu 60,5 l. Väzba doravirínu na plazmatické bielkoviny je približne 76 %.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* sa doravirín primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A.

Eliminácia

Terminálny polčas (t_{1/2}) doravirínu je približne 15 hodín. Doravirín sa primárne eliminuje pomocou oxidatívneho metabolizmu sprostredkovaného CYP3A4. Vylučovanie nezmeneného liečiva žľou môže prispieť k eliminácii doravirínu, nepredpokladá sa však, že by táto cesta eliminácie bola významná. Vylučovanie nezmeneného liečiva močom je menej významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie doravirínu obličkami je menej významné. V štúdií porovnávajúcej 8 osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek s 8 osobami bez poruchy funkcie obličiek bola expozícia jednorazovej dávke doravirínu o 31 % vyššia u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. V analýze populačnej farmakokinetiky, ktorá zahŕňala osoby s klírensom kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) medzi 17 a 317 ml/min, nemala funkcia obličiek klinicky významný účinok na farmakokinetiku doravirínu. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Doravirín sa nesledoval u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek ani u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Doravirín sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovaná ako Childova-Pughova trieda B predovšetkým z dôvodu zvýšenia skóre encefalopatie a ascitu) s 8 osobami bez poruchy funkcie pečene sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Doravirín sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Priemerné expozície doravirínu boli podobné u 54 pediatrických pacientov vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg, ktorí dostávali doravirín alebo doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil v IMPAACT 2014 (Protokol 027) pri porovnaní s dospelými po podaní doravirínu alebo doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Farmakokinetiky doravirínu v rovnovážnom stave po podaní doravirínu alebo doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg infikovaných HIV

Parameter*	Doravirín†
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)
*Uvedené ako geometrický priemer (%CV: geometrický koeficient zmeny) †Z populačnej FK analýzy (n=54) Skratky: AUC=plocha pod časovou krivkou koncentrácie; C _{max} =maximálna koncentrácia; C ₂₄ =koncentrácia po 24 hodinách	

Staršie osoby

Hoci bol zahrnutý obmedzený počet osôb vo veku 65 rokov a starších (n=36), v skúšaní fázy 1 ani v analýze populačnej farmakokinetiky sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu u osôb vo veku najmenej 65 rokov v porovnaní s osobami vo veku menej ako 65 rokov. Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Pohlavie

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu medzi mužmi a ženami.

Rasa

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky doravirínu sa nezistili žiadne klinicky významné rasové rozdiely vo farmakokinetike doravirínu u zdravých osôb a osôb infikovaných HIV-1.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie s perorálne podávaným doravirínom sa uskutočnili na potkanoch a králikoch pri expozíciách, ktoré sú približne 9-násobne (potkany) a 8-násobne (králiky) vyššie ako sú expozície pri podávaní odporúčanej dávky u ľudí (recommended human dose, RHD), bez akýchkoľvek účinkov na embryonálno-fetálny (potkany a králiky) alebo prenatalný/postnatálny (potkany) vývoj. Štúdie u gravidných potkanov a králikov preukázali, že doravirín prechádza placentou k plodu, pričom fetálne plazmatické koncentrácie dosahujú až do 40 % (králiky) a 52 % (potkany) koncentrácií u matky pozorovaných na 20. deň gravidity.

Doravirín sa po perorálnom podaní vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov, pričom koncentrácia v mlieku bola približne 1,5-násobne vyššia ako je plazmatická koncentrácia u matky.

Karcinogenita

Dlhodobé štúdie karcinogenity po perorálnom podávaní doravirínu myšiam a potkanom pri odhadovaných 6-násobných (myši) a 7-násobných (potkany) expozíciách, ako je expozícia pri podávaní odporúčanej dávky u ľudí nepreukázali žiadny dôkaz karcinogénneho potenciálu.

Mutagenita

Doravirín nebol genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov.

Porucha fertility

Doravirín nemal žiadny vplyv na fertilitu, výkonnosť pri párení ani na predčasný embryonálny vývoj, keď sa podával potkanom v expozíciách, ktoré boli až 7-násobne vyššie ako je expozícia u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy (E468)
acetát sukcinát hypromelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý (E470b)
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)

Filmotvorný obal

karnaubský vosk (E903)
hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po prvom otvorení fľaše použite do 35 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Neodstraňujte vysúšadlo. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení fľaše, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje fľašu z polyetylénu s vysokou hustotou (high density polyethylene, HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom s vysúšadlom zo silikagélu.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

- 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami.
- 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Pifeltro 100 mg filmom obalené tablety
doravirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pifeltro

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

Pifeltro 100 mg filmom obalené tablety
doravirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1332/001

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pifeltro 100 mg filmom obalené tablety doravirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pifeltro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pifeltro
3. Ako užívať Pifeltro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pifeltro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pifeltro a na čo sa používa

Čo je Pifeltro

Pifeltro sa používa na liečbu infekcie HIV („vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti“). Patrí do skupiny liekov nazývanej „antiretrovírusové lieky“.

Pifeltro obsahuje liečivo doravirín – nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (z anglického non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI).

Na čo sa Pifeltro používa

Pifeltro sa používa na liečbu infekcie HIV u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg. HIV je vírus, ktorý spôsobuje AIDS („syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti“). Pifeltro neužívajte, ak vám váš lekár povedal, že vírus spôsobujúci vašu infekciu je odolný voči doravirínu.

Pifeltro sa musí používať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

Ako Pifeltro účinkuje

Ak sa používa s inými liekmi, Pifeltro účinkuje tak, že zabraňuje HIV v tvorbe ďalších vírusov vo vašom tele. K tomu dochádza:

- znížením množstva HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“)
- zvýšením počtu bielych krviniek nazývaných „CD4⁺ T“. Môže to posilniť váš imunitný systém a znížiť tak riziko skorého úmrtia alebo napadnutia infekciami z dôvodu oslabeného imunitného systému.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pifeltro

Neužívajte Pifeltro

- ak ste alergický na doravirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate nasledujúce lieky:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu záchvatov krčv)
- rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu tuberkulózy)
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti) alebo prípravky, ktoré ho obsahujú
- mitotán (liek na liečbu rakoviny)
- enzalutamid (liek na liečbu rakoviny prostaty)
- lumakaftor (liek na liečbu cystickej fibrózy)

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Pifeltro neužívajte. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Pifeltro. Pozri tiež časť „Iné lieky a Pifeltro“.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pifeltro, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou Pifeltrom boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy. Prestaňte užívať Pifeltro a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4.

Syndróm imunitnej reaktívácie

Môže sa to stať na začiatku užívania akéhokoľvek lieku proti HIV vrátane tohto. Váš imunitný systém sa môže posilniť a začať bojovať s infekciami, ktoré boli dlhodobo skryté vo vašom tele. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové príznaky po začatí užívania vášho lieku proti HIV.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu vašej infekcie HIV, sa môžu objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Užívanie Pifeltra sa u detí mladších ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neskúmalo.

Iné lieky a Pifeltro

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že iné lieky môžu ovplyvniť účinok Pifeltra a Pifeltro môže taktiež ovplyvniť účinok iných liekov.

Niektoré lieky sa nesmú užívať s Pifeltrom. Pozri zoznam v časti „Neužívajte Pifeltro“.

Predtým, ako začnete užívať nasledujúce lieky s Pifeltrom, obráťte sa na svojho lekára, pretože váš lekár možno bude chcieť zmeniť dávku vašich liekov:

- bosentán (liek na liečbu ochorenia pľúc)
- dabrafenib (liek na liečbu rakoviny kože)
- lezinurad (liek na liečbu dny)
- modafinil (liek na liečbu nadmernej spavosti)
- nafcilín (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií)
- rifabutín (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza)
- etyltelotristát (liek na liečbu hnačky u ľudí s karcinoidným syndrómom)
- tioridazín (liek na liečbu psychických porúch ako je schizofrénia).

Ak váš lekár rozhodne o tom, že máte tieto lieky užívať s Pifeltrom, užívajte jednu tabletu doravirínu dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).

Ak užívate nasledovné liečivá spolu s Pifeltrom, váš lekár možno bude kontrolovať hladiny liekov vo vašej krvi alebo vás sledovať v súvislosti s výskytom vedľajších účinkov:

- sirolimus (liek používaný na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii)
- takrolimus (liek používaný na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch užívania Pifeltra. Uprednostňuje sa vyhnúť sa užívaniu tohto lieku počas tehotenstva. Je to preto, lebo počas tehotenstva sa liek neskúmal a nie je známe, či bude mať škodlivé účinky na vaše dieťa počas tehotenstva.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte opatrný pri vedení vozidiel, jazde na bicykli alebo pri obsluhu strojov, ak po užití tohto lieku pociťujete únavu, závrat alebo ospalosť.

Tablety Pifeltra obsahujú laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Pifeltro

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Tento liek sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi na HIV.

Akú dávku užiť

Odporúčaná dávka je 1 tableta jedenkrát denne. Ak užívate niektoré lieky, váš lekár možno bude chcieť zmeniť množstvo doravirínu, ktorý užívate. Zoznam liekov pozri v časti „Iné lieky a Pifeltro“.

Užívanie tohto lieku

- Tabletu prehltajte vcelku (nedrviť ju ani nežuť).
- Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak užijete viac Pifeltra, ako máte

Neužívajte viac Pifeltra, ako je odporúčaná dávka. Ak náhodne užijete viac tabliet, kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Pifeltro

- Je dôležité, aby ste nevynechali alebo nepreskočili žiadnu dávku tohto lieku.
- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak však máte ďalšiu dávku užiť v čase kratšom ako 12 hodín, preskočte vynechanú dávku a užite svoju ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte vo svojej liečbe ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, ako máte postupovať, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Pifeltro

Dbajte o to, aby ste nespotrebovali všetky tablety a nezostali bez tohto lieku. Požiadajte o lekársky predpis alebo sa porozprávajte so svojim lekárom predtým, ako spotrebujete všetky tablety.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi.

Prestaňte užívať Pifeltro a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov: červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo okrúhle škvrny na trupe, často s pľuzgiermi uprostred, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza). Časť týchto reakcií nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vykytnúť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- nezvyčajné sny, problémy so spánkom (nespavosť)
- bolesť hlavy, závrat, spavosť
- nevoľnosť (nauzea), hnačka, bolesť žalúdka, vracanie, plynatosť (nadúvanie)
- vyrážka
- pocit únavy.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- nočné mory, depresia, úzkosť, podráždenosť, zmätenosť, samovražedné myšlienky
- ťažkosti so sústredením sa, problémy s pamäťou, mravčenie v rukách a chodidlách, stuhnuté svaly, nízka kvalita spánku
- vysoký krvný tlak
- zápcha, nepríjemný pocit v žalúdku, nafúknuté brucho (abdominálna distenzia), porucha trávenia, mäkká konzistencia stolice, kŕče v žalúdku
- svrbenie
- bolesť svalov, bolesť kĺbov
- pocit slabosti, celkový pocit choroby.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- znížené hladiny fosfátov
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (AST)
- zvýšené hladiny lipázy (enzým štiepiaci tuky)
- zvýšené hladiny amylázy (enzým štiepiaci cukry)
- znížené hladiny hemoglobínu (červené krvné farbivo).

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 zo 1 000 osôb:

- agresivita, halucinácie, problémy s prispôbením sa zmenám, zmeny nálady, námesačnosť
- sťažené dýchanie, zväčšené mandle
- pocit neúplného vyprázdenia stolice
- zápal kože z dôvodu alergie, začervenanie na lícach, nose, brade alebo čele, hrčky alebo vyrážky na tvári

- poškodenie obličiek, problémy s obličkami, obličkové kamene
- bolesť v hrudi, pocit chladu, bolesť, smäd.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- znížené hladiny horčíka
- zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pifeltro

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Tento liek sa má použiť do 35 dní po prvom otvorení fľaše.
- Vo fľaši sa nachádza vysúšadlo, ktoré chráni tablety pred vlhkosťou. Vysúšadlo udržiavajte vo vnútri fľaše. Nevyhadzujte ho, kým ste nespotrebovali všetky tablety.
- Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pifeltro obsahuje

- Liečivo je doravirín 100 mg.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kroskarmelózy (E468), acetát sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý (E470b), mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551). Tablety sú obalené filmom, ktorý pozostáva z nasledovných zložiek: karnaubský vosk (E903), hypromelóza (E464), monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171) a triacetín (E1518).

Ako vyzerá Pifeltro a obsah balenia

Pifeltro je dostupný ako biela filmom obalená tableta oválneho tvaru s vytlačeným logom spoločnosti a „700“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

- 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami
- 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.