

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pifeltro 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 222 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

bela, ovalna, 19,00 mm x 9,50 mm velika tableta z vtisnjenim logotipom podjetja in oznako 700 na eni strani in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pifeltro je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 35 kg, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1), ki nimajo in tudi nikoli niso imeli znakov odpornosti proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem oseb, ki so okužene z virusom HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 100-mg tableta peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo Pifeltro uporablja sočasno z rifabutinom, je treba jemati po eno 100-mg tableto zdravila Pifeltro dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba doravirina z drugimi zmernimi induktorji CYP3A ni ovrednotena, pričakuje pa se znižanje koncentracije doravirina. Če se sočasni uporabi z drugimi zmernimi induktorji CYP3A (npr. z dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno 100-mg tableto zdravila Pifeltro dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Pifeltro in je od časa, ko ga vzame po navadi, minilo manj kot 12 ur, mora zdravilo vzeti čim prej in nato nadaljevati jemanje po običajnem urniku. Če bolnik izpusti odmerek zdravila in je od časa, ko ga vzame po navadi, minilo več kot 12 ur, naj ne vzame izpuščenega odmerka, temveč naj namesto tega vzame naslednji odmerek ob rednem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti 2 odmerkov naenkrat.

Posebne populacije

Starejše osebe

Pri starejših bolnikih odmerka doravirina ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka doravirina ni treba prilagoditi. Doravirin ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter odmerka doravirina ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) doravirin ni raziskan. Ni znano, ali se izpostavljenost doravirinu pri bolnikih s hudo okvaro jeter poveča, zato je v primeru uporabe doravirina pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pifeltro pri otrocih, mlajših od 12 let ali s telesno maso manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Pifeltro je treba jemati peroralno, enkrat na dan, s hrano ali brez nje; tableto je treba pogoltniti celo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontraindicirana je sočasna uporaba z močnimi induktorji encima citokroma P450 CYP3A, ker je mogoče pričakovati pomembno zmanjšanje koncentracije doravirina v plazmi, to pa lahko zmanjša učinkovitost zdravila Pifeltro (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Med takšna spadajo naslednja zdravila (toda ne samo ta):

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z NNRTI povezane substitucije in uporaba doravirina

Doravirina niso ocenili pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom katerega koli drugega protiretrovirusnega zdravljenja. Z NNRTI povezane mutacije, ugotovljene ob presejanju, so bile v študijah faz 2b/3 eno od meril za nevključitev. Mejna vrednost za zmanjšanje občutljivosti zaradi različnih z NNRTI povezanih substitucij, pri kateri pride do zmanjšanja klinične učinkovitosti, ni ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Ni zadostnih kliničnih dokazov za podporo uporabi doravirina pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki imajo dokazano odpornost proti NNRTI.

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs - Severe cutaneous adverse reactions)

Na podlagi izkušenj v obdobju trženja s shemami zdravljenja, ki vsebujejo doravirin, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS - Stevens-Johnson syndrome)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN - toxic epidermal necrolysis) (glejte poglavje 4.8). Ob predpisu zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih skrbno

spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba sheme zdravljenja, ki vsebujejo doravirin, takoj ukiniti in razmisliti o nadomestnem zdravljenju (kot je primerno). Klinični status je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezno zdravljenje. Če se je pri bolniku med uporabo shem zdravljenja, ki vsebujejo doravirin, razvila resna reakcija, kot je TEN, se pri tem bolniku nikoli več ne sme uvesti zdravljenja s shemami, ki vsebujejo doravirin.

Uporaba z induktorji CYP3A

V primeru predpisovanja doravirina z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost doravirinu, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Vnetni sindrom imunske obnove

Med zdravljenjem s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove. Med uvodno fazo kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja se lahko pri bolnikih, katerih imunski sistem se odzove, razvije vnetni odziv na indolentne ali rezidualne oportunistične okužbe (kot so npr. okužba z *Mycobacterium avium*, z virusom citomegalije, pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ali tuberkuloza), zaradi katerih so lahko potrebne dodatne preiskave in zdravljenje.

V okviru imunske obnove so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (npr. Gravesove bolezni, avtoimunske hepatitis, polimiozitis in Guillan-Barréjevega sindroma), toda čas do začetka njihovega pojava je bolj spremenljiv in pojavijo se lahko več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na doravirin

Doravirin se presnovi predvsem s CYP3A, zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivajo na očistek doravirina (glejte poglavje 5.2). Doravirina se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki so močni induktorji encima CYP3A, ker je mogoče pričakovati pomembno zmanjšanje koncentracije doravirina v plazmi, to pa lahko zmanjša učinkovitost doravirina (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Sočasna uporaba z zmernim induktorjem CYP3A rifabutinom je zmanjšala koncentracijo doravirina (glejte preglednico 1). Če je doravirin uporabljen sočasno z rifabutinom, je treba odmerke doravirina povečati na 100 mg dvakrat na dan (te odmerke je treba vzeti v presledku približno 12 ur) (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba doravirina z drugimi zmernimi induktorji CYP3A ni ovrednotena, pričakuje pa se zmanjšanje koncentracije doravirina. Če se sočasni uporabi z drugimi zmernimi induktorji CYP3A (npr. z dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ni mogoče izogniti, je treba odmerke doravirina povečati na 100 mg dvakrat na dan (te odmerke je treba vzeti v presledku približno 12 ur) (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba doravirina in zdravil, ki zavirajo CYP3A, lahko poveča koncentracijo doravirina v plazmi, vendar pa med sočasno uporabo z zaviralci CYP3A odmerka doravirina ni treba prilagoditi.

Vpliv doravirina na druga zdravila

Ni verjetno, da bi doravirin v odmerku 100 mg enkrat na dan klinično pomembno vplival na plazemsko koncentracijo zdravil, ki so za absorpcijo in/ali odstranjevanje odvisna od transportnih beljakovin oziroma se presnavljajo z encimi CYP.

Vendar pa je sočasna uporaba doravirina in občutljivega substrata CYP3A midazolama za 18 % zmanjšala izpostavljenost midazolamu; to kaže, da doravirin morda šibko inducira CYP3A. Zato je med sočasno uporabo doravirina in zdravil, ki so občutljivi substrati CYP3A in imajo tudi ozko terapevtsko okno (npr. takrolimus in sirolimus), potrebna previdnost.

Preglednica medsebojnih delovanj

Preglednica 1 prikazuje ugotovljena in druga možna medsebojna delovanja zdravil z doravirinom, vendar ne vključuje vseh (povečanje je označeno kot ↑, zmanjšanje kot ↓ in brez spremembe kot ↔).

Preglednica 1: Medsebojna delovanja doravirina z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
Zdravila za zmanjševanje kisline		
antacid (peroralna suspenzija aluminijevega in magnezijevega hidroksida) (20 ml enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Odmerka ni treba prilagoditi.
pantoprazol (40 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Odmerka ni treba prilagoditi.
omeprazol	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zaviralci angiotenzinske konvertaze		
lizinopril	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ lizinopril	Odmerka ni treba prilagoditi.
Antiandrogeni		
enzalutamid	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
Antiepileptiki		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antidiabetiki		
metformin (1000 mg enkratni odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Odmerka ni treba prilagoditi.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Odmerka ni treba prilagoditi.
Antidiaroiki		
etiltelotristat	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Zdravila proti protinu in urikozurična zdravila		
lesinurad	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Antimikobakterijska zdravila		
Enkratni odmerek rifampicina (600 mg enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Večkratni odmerki rifampicina (600 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcija CYP3A)	
rifapentin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
rifabutin (300 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcija CYP3A)	Če je doravirin uporabljen sočasno z rifabutinom, je treba odmerek doravirina povečati na 100 mg dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Antineoplastična zdravila		
mitotan	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Azolski antimikotiki		
ketokonazol (400 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A4)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zaviralci kalcijevih kanalčkov		
diltiazem verapamil	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zdravila za cistično fibrozo		
lumakaftor	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
Protivirusna zdravila proti hepatitisu C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvirja 1x/dan + 200 mg grazoprevirja 1x/dan, doravirin 100 mg 1x/dan)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (zavrtje CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Odmerka ni treba prilagoditi.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvirja enkratni odmerek + 400 mg sofosbuvirja enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Odmerka ni treba prilagoditi.
sofosbuvir/velpatasvir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
sofosbuvir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
daklatasvir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir in dasabuvir+/-ritonavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A zaradi ritonavirja)	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
dasabuvir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
glekaprevir, pibrentasvir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
ribavirin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
Dodatki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Protivirusna zdravila proti HIV		
Zaviralci spojitve in vstopa		
enfuvirtid	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Odmerka ni treba prilagoditi.
maravirok	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ maravirok	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zaviralci proteaz		
z ritonavirjem† ojačeni zaviralci proteaz (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir)	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A) ↔ ojačeni zaviralci proteaz	Odmerka ni treba prilagoditi.
s kobicistatom ojačeni zaviralci proteaz (darunavir, atazanavir)	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A) ↔ ojačeni zaviralci proteaz	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
Zaviralci prenosa zapisa integraze		
dolutegravir (50 mg 1x/dan, doravirin 200 mg 1x/dan)	↔ doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C_{max} 1,06 (0,88; 1,28) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C_{max} 1,43 (1,20; 1,71) C₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (zavrtje BCRP)	Odmerka ni treba prilagoditi.
raltegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Odmerka ni treba prilagoditi.
z ritonavirjem† ojačeni elvitegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A) ↔ elvitegravir	Odmerka ni treba prilagoditi.
s kobicistatom ojačeni elvitegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A) ↔ elvitegravir	Odmerka ni treba prilagoditi.
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
dizoprosiltenofovirat (245 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Odmerka ni treba prilagoditi.
lamivudin + dizoprosiltenofovirat (300 mg lamivudina enkratni odmerek + 245 mg dizoprosiltenofovirata enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ abakavir	Odmerka ni treba prilagoditi.
emtricitabin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Odmerka ni treba prilagoditi.
tenofoviralfenamid	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↔ tenofovir-alfenamid	Odmerka ni treba prilagoditi.
Imunosupresivi		
takrolimus sirolimus	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A)	Kontrolirajte koncentracijo takrolimusa oz. sirolimusa v krvi, kajti lahko je potrebna prilagoditev odmerka teh zdravil.
Zaviralci kinaz		
dabrafenib	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Opioidni analgetiki		
metadon 20-200 mg 1x/dan individualiziran odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
buprenorfin nalokson	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Odmerka ni treba prilagoditi.
Peroralni kontraceptivi		
0,03 mg etinilestradiola/ 0,15 mg levonorgestrela enkratni odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan	↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Odmerka ni treba prilagoditi.
norgestimat/etinilestradiol	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ norgestimat/etinilestradiol	Odmerka ni treba prilagoditi.
Farmakokinetični ojačevalci		
ritonavir (100 mg 2x/dan, doravirin 50 mg enkratni odmerek)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
kobicistat	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Psihostimulansi		
modafinil	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba jemati po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).
Sedativi/hipnotiki		
midazolam (2 mg enkratni odmerek, doravirin 120 mg 1x/dan)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Statini		
atorvastatin (20 mg enkratni odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Odmerka ni treba prilagoditi.
rosuvastatin simvastatin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ rosvastatin ↔ simvastatin	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom
↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = brez spremembe IZ = interval zaupanja, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan *AUC _{0-∞} za enkratni odmerek, AUC ₀₋₂₄ za uporabo enkrat na dan. †Medsebojno delovanje je bilo ovrednoteno le z ritonavirjem.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi doravirina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Register uporabe protiretrovirusnih zdravil v nosečnosti

Za okužene nosečnice, ki so med nosečnostjo prejemale protiretrovirusna zdravila, je za spremljanje izidov pri materi in plodu na voljo register. Zdravnike prosimo, naj takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Rezultati študij z doravirinom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je med nosečnostjo uporabi doravirina bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se doravirin pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali, da se doravirin izloča v mleko (glejte poglavje 5.3).

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Podatkov o vplivu doravirina na plodnost pri človeku ni. Rezultati študij na živalih niso pokazali škodljivih vplivov doravirina na plodnost ob izpostavljenostih, ki so bile večje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega kliničnega odmerka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pifeltro ima manjši vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Bolnikom je treba povedati, da so med zdravljenjem z doravirinom poročali o utrujenosti, omotici in zaspanosti (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejše poročana neželena učinka v kliničnih preskušanjih 3. faze z doravirinom in 2 nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors) sta bila navzea (4 %) in glavobol (3 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki pri doravirinu in 2 nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze iz kliničnih preskušanj 3. faze (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT in DRIVE AHEAD) in izkušenj v obdobju trženja so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo doravirina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili

Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Redki	pustulozen izpuščaj
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	hipofosfatemija
Redki	hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nenormalne sanje, nespečnost ¹
Občasni	nočne more, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, stanje zmedenosti, samomorilno razmišljanje
Redki	agresivnost, halucinacije, motnja prilagajanja, spremenjeno razpoloženje, somnambulizem
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol, omotica, zaspanost
Občasni	motnje pozornosti, motnje spomina, parestezije, hipertonijska, slaba kakovost spanja
Žilne bolezni	
Občasni	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	dispneja, hipertrofija tonzil
Bolezni prebavil	
Pogosti	navzea, diareja, napenjanje, bolečine v trebuhu ⁴ , bruhanje
Občasni	konstipacija, nelagodje v trebuhu ⁵ , napetost trebuha, dispepsija, mehko blato ⁶ , motnja gastrointestinalne motilitete ⁷
Redki	rektalni tenezem
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	izpuščaj ⁸
Občasni	srbenje
Redki	alergijski dermatitis, rozacea
Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni	mialgija, artralgijska
Redki	mišično-skeletna bolečina
Bolezni sečil	
Redki	akutna okvara ledvic, ledvična motnja, kamen v sečilih, nefrolitiazna
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	utrujenost
Občasni	astenija, splošno slabo počutje
Redki	bolečina v prsnem košu, mrzlica, bolečina, žeja

Pogostnost	Neželeni učinki
Preiskave	
Pogosti	zvišanje alanin-aminotransferaze ⁹
Občasni	zvišanje lipaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje amilaze, znižanje hemoglobina
Redki	zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi
¹ nespečnost vključuje: nespečnost, nespečnost v zgodnji fazi in motnje spanja ² depresija vključuje: depresijo, depresivno razpoloženje, hudo depresijo in persistentno depresivno motnjo ³ anksioznost vključuje: anksioznost in generalizirano anksiozno motnjo ⁴ bolečine v trebuhu vključujejo: bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha ⁵ nelagodje v trebuhu vključuje: nelagodje v trebuhu in nelagodje v epigastriju ⁶ mehko blato vključuje: mehko blato in nenormalno blato ⁷ motnja gastrointestinalne motilitete vključuje: motnjo gastrointestinalne motilitete in pogosto iztrebljanje ⁸ izpuščaj vključuje: izpuščaj, makulozen izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj in urtikarijo ⁹ zvišanje alanin-aminotransferaze vključuje: zvišanje alanin-aminotransferaze in okvaro jetrnih celic	

Opis izbranih neželenih učinkov

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs)

V povezavi s shemami zdravljenja, ki vsebujejo doravirin, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), kot je toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost doravirina kot komponente kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirata do 48. tedna so ocenili v odprtem preskušanju (IMPAACT 2014 (Protokol 027)) pri 45 virološko suprimiranih ali še nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, okuženih s HIV-1. Varnostni profil pri pediatričnih preiskovancih je bil podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o možnih akutnih simptomih in znakih prevelikega odmerjanja doravirina ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AG06

Mehanizem delovanja

Doravirin je piridinonski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1 in zavira replikacijo virusa HIV-1 z nekompetitivnim zavrtjem reverzne transkriptaze (RT) virusa HIV-1. Doravirin ne zavira človeških celičnih DNA polimeraz α in β ali mitohondrijske DNA polimeraze γ .

Protivirusna aktivnost v celični kulturi

Vrednost EC_{50} (50 % maksimalne učinkovne koncentracije) doravirina proti divjemu tipu laboratorijskih sevov HIV-1, testirana v prisotnosti 100 % normalnega človeškega seruma z uporabo poročevalskih celic MT4-GFP, je bila $12,0 \pm 4,4$ nM. Doravirin je izkazal protivirusno aktivnost proti obsežni skupini primarnih izolatov HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) z vrednostjo EC_{50} od 1,2 do 10,0 nM.

Protivirusna aktivnost v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili proti HIV

Protivirusna aktivnost doravirina ni bila antagonistična, če je bil uporabljen z NNRTI-ji delavirdinom, efavirenzem, etravirinom, nevirapinom ali rilpivirinom; NRTI-ji abakavirjem, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, dizoproksiltenofoviratom ali zidovudinom; zaviralcema proteaz darunavirjem ali indinavirjem; zaviralcem vstopanja v celice (spojitve) enfuvirtidom; CCR5 koreceptorskim antagonistom maravirokom ali zaviralcem prenosa zapisa integraze raltegravirjem.

Odpornost

V celični kulturi

Proti doravirinu odporni sevi so se selekcionirali v celični kulturi začenši z divjim tipom HIV-1 različnega izvora in podtipov, ter tudi s HIV-1, odpornim proti NNRTI. Opažene nastale aminokislinske substitucije v RT so obsegale: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L in Y318F. Substitucije V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L in Y318F so povzročile 3,4-kratna do 70-kratna zmanjšanja občutljivosti za doravirin. Y318F je v kombinaciji z V106A, V106M, V108I ali F227C povzročil večja zmanjšanja občutljivosti za doravirin kot sam Y318F, kar je povzročilo 10-kratno zmanjšanje občutljivosti za doravirin. Pogosti mutaciji odpornosti proti NNRTI (K103N, Y181C) se v študiji *in vitro* nista selekcionirali. V106A (ki povzroči približno 19-kratno spremembo) se je pojavila kot začetna substitucija pri virusu podtipa B, V106A ali M pa pri podtipih virusa A in C. Kasneje se je poleg substitucij V106 pojavila F227 (L/C/V) ali L234I (dvojna mutacija, ki povzroči > 100-kratno spremembo).

V kliničnih preskušanjih

Še nezdravljeni odrasli preiskovanci

V študijah 3. faze DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD so bili vključeni predhodno še nezdravljeni bolniki ($n = 747$); med merili za ne vključitev v teh dveh študijah so bile naslednje z NNRTI povezane substitucije: 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.

Naslednjo *de novo* odpornost so ugotovili v podskupini za analizo odpornosti (preiskovanci, ki so imeli HIV-1 RNA več kot 400 kopij/ml ob virološkem neuspehu ali ob zgodnjem prenehanju sodelovanja v študiji ter so zanje imeli podatke o odpornosti).

Preglednica 3: Razvoj odpornosti do 96. tedna v populaciji z virološkim neuspehom, opredeljenim po protokolu in v populaciji z zgodnjim prenehanjem

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI*(383)	DOR/TDF/3 TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Uspešen genotip, n	15	18	32	33
Genotipska odpornost proti				
DOR ali kontrola (DRV ali EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI osnova	2**	0	6	5
samo M184I/V	2	0	4	4
samo K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI-ji v skupini z DOR: FTC/TDF (333) ali ABC/3TC (50); NRTI-ji v skupini z DRV+r: FTC/TDF (335) ali ABC/3TC (48)				
**Preiskovanci so prejeli FTC/TDF.				
ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Nastale substitucije RT, povezane z odpornostjo proti doravirinu, so obsegale eno ali več od naslednjih: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R in Y318Y/F.

Virološko suprimirani odrasli preiskovanci

V študiji DRIVE-SHIFT so bili vključeni virološko suprimirani bolniki (N = 670), ki v anamnezi niso imeli neuspeha zdravljenja (glejte naslednje poglavje, Klinične izkušnje). Potrjena odsotnost genotipske odpornosti (pred začetkom prvega zdravljenja) proti doravirinu, lamivudinu in tenofovirju je bila del meril za vključitev pri bolnikih, ki so prešli iz sheme na osnovi zaviralcev proteaz (PI - protease inhibitors) ali zaviralcev integras (INI - integrase inhibitors). Nevključene z NNRTI povezane substitucije so navedene zgoraj (preskušanje DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD) z izjemo substitucij RT K103N, G190A in Y181C (vključene v preskušanje DRIVE-SHIFT). Pri bolnikih, ki so prešli iz sheme na osnovi NNRTI, podatki o genotipski odpornosti pred začetkom zdravljenja niso bili potrebni.

V kliničnem preskušanju DRIVE-SHIFT se med zdravljenjem z DOR/3TC/TDF pri nobenem preiskovancu v prvih 48 tednih (takojšen prehod, N = 447) ali 24 tednih (odložen prehod, N = 209) ni pojavila ne genotipska ne fenotipska odpornost proti DOR, 3TC ali TDF. Pri enem preiskovancu sta se med zdravljenjem z izhodiščno shemo pojavili mutacija RT M184M/I in fenotipska odpornost proti 3TC in FTC. Pri nobenem od 24 preiskovancev (11 v skupini s takojšnjim prehodom, 13 v skupini z odloženim prehodom), ki so imeli v izhodišču z NNRTI povezane mutacije (RT K103N, G190A ali Y181C), se do 48. tedna oz. ob času prenehanja ni pojavil virološki neuspeh.

Pediatrični preiskovanci

V kliničnem preskušanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) ni nihče izmed preiskovancev, ki so bili izhodiščno virološko suprimirani, izpolnjeval meril za analizo odpornosti. Razvoj odpornosti so ocenili pri enem še nezdravljenem preiskovancu, ki je izpolnjeval merila virološkega neuspeha, opredeljenega po protokolu (opredeljen kot 2 zaporedna rezultata testa plazemske HIV-1 RNA ≥ 200 kopij/ml v ali po 24. tednu). Pojava genotipske ali fenotipske odpornosti proti doravirinu niso zaznali.

Navzkrižna odpornost

Doravirin so ovrednotili pri majhnem številu bolnikov z odpornostjo proti NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); vsi bolniki so bili 48. teden suprimirani na < 40 kopij/ml. Mejna vrednost za zmanjšanje občutljivosti zaradi različnih z NNRTI povezanih substitucij, pri kateri pride do zmanjšanja klinične učinkovitosti, ni ugotovljena.

Laboratorijskim sevom HIV-1, ki imajo v RT pogoste z NNRTI povezane mutacije K103N, Y181C ali substitucije K103N/Y181C, se občutljivost za doravirin zmanjša manj kot 3-krat v primerjavi z divjim tipom virusa, ko je ocenjeno v prisotnosti 100 % normalnega človeškega seruma. V študijah *in vitro* je lahko doravirin v klinično pomembnih koncentracijah suprimiral z NNRTI povezane substitucije K103N, Y181C in G190A.

Skupino 96 različnih kliničnih izolatov, ki so imeli z NNRTI povezane mutacije, so ovrednotili glede občutljivosti na doravirin v prisotnosti 10 % fetalnega govejega seruma. Klinični izolati s substitucijo Y188L ali substitucijami V106 v kombinaciji z A98G, H221Y, P225H, F227C ali Y318F so imeli več kot 100-krat manjšo občutljivost za doravirin. Druge ugotovljene z NNRTI povezane substitucije so povzročile od 5- do 10-kratno spremembo (G190S (5,7-kratno), K103N/P225H (7,9-kratno), V108I/Y181C (6,9-kratno), Y181V (5,1-kratno)). Klinični pomen od 5- do 10-kratnega zmanjšanja občutljivosti ni znan.

Med zdravljenjem nastale substitucije, povezane z odpornostjo proti doravirinu, lahko povzročijo navzkrižno odpornost proti efavirenzu, rilpivirinu, nevirapinu in etravirinu. Od 8 preiskovancev, ki se jim je v ključnih študijah pojavila visoka raven odpornosti proti doravirinu, jih je 6 imelo fenotipsko odpornost proti efavirenzu in nevirapinu, 3 proti rilpivirinu, 3 pa so imeli na podlagi preizkusa *Monogram Phenosense* delno odpornost proti etravirinu.

Klinične izkušnje

Še nezdravljeni odrasli preiskovanci

Ugotovitve o učinkovitosti doravirina temeljijo na analizah 96-tedenskih podatkov dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih preskušanj 3. faze (DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD), v kateri so bili vključeni s HIV-1 okuženi bolniki, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (n = 1494). Za informacije o substitucijah, povezanih z NNRTI, ki so bile del meril za nevključitev, glejte poglavje Odpornost.

V preskušanju DRIVE-FORWARD je bilo randomiziranih 766 preiskovancev in prejeli so vsaj 1 odmerek bodisi 100 mg doravirina bodisi kombinacije darunavirja + ritonavirja 800 + 100 mg enkrat na dan, oboje v kombinaciji z emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom (FTC/TDF) ali z abakavirjem/lamivudinom (ABC/3TC) po izbiri raziskovalca. V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 33 let (razpon: od 18 do 69 let), 86 % jih je imelo število celic T CD4⁺ več kot 200 celic/mm³, 84 % je bilo moških, 27 % je bilo nebelcev, 4 % so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 10 % je imelo v anamnezi aids, 20 % je imelo koncentracijo HIV-1 RNA več kot 100 000 kopij/ml, 13 % jih je prejelo ABC/3TC in 87 % jih je prejelo FTC/TDF; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne.

V preskušanju DRIVE-AHEAD je bilo randomiziranih 728 preiskovancev in prejeli so vsaj 1 odmerek bodisi kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) bodisi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (EFV/FTC/TDF) enkrat na dan. V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 31 let (razpon: od 18 do 70 let), 85 % je bilo moških, 52 % je bilo nebelcev, 3 % so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 14 % je imelo v anamnezi aids, 21 % je imelo HIV-1 RNA > 100 000 kopij/ml in 12 % jih je imelo število celic T CD4⁺ < 200 celic/mm³; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne.

Izidi v preskušanjih DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD 48. in 96. teden so prikazani v preglednici 4. Shemi zdravljenja na osnovi doravirina sta bili dosledno učinkoviti po vseh demografskih in izhodiščnih prognostičnih dejavnikih.

Preglednica 4: Odziv učinkovitosti (< 40 kopij/ml, metoda "Snapshot") v ključnih študijah

	študija DRIVE-FORWARD		študija DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. teden	83 %	79 %	84 %	80 %
Razlika med zdravljenjema (95 % IZ)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
96. teden*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Razlika med zdravljenjema (95 % IZ)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Izid po 48 tednih (< 40 kopij/ml) glede na izhodiščne dejavnike				
HIV-1 RNA kopij/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 %)
Število celic CD4 (celic/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 %)
Osnovno zdravljenje z NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	ni podatka	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	ni podatka	
Podtip virusa				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ne-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Povprečna sprememba CD4 od izhodišča				
48. teden	193	186	198	188
96. teden	224	207	238	223

* Pri analizi za 96. teden so bili določeni preiskovanci z manjkajočim HIV-1 RNA izkjučeni iz analize.

P007 je bilo preskušanje faze 2b pri odraslih, okuženih s HIV-1, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (n = 340).

V I. delu so preiskovance randomizirali na prejetje enega od 4 odmerkov doravirina ali EFV, obeh v kombinaciji s FTC/TDF. Po 24. tednu so vsi preiskovanci, ki so bili randomizirani na prejetje doravirina, prešli na (ali so še naprej uporabljali) 100 mg doravirina. V II. delu so dodatne preiskovance randomizirali na prejetje bodisi 100 mg doravirina bodisi EFV, obeh v kombinaciji s FTC/TDF. V obeh delih preskušanja sta bila doravirin in EFV uporabljena kot slepljeno zdravljenje, kombinacija FTC/TDF pa je bila uporabljena odprto.

Preglednica 5: Odziv učinkovitosti po 24 tednih (metoda "Snapshot")

	Doravirin 25 mg (N = 40) n (%)	Doravirin 50 mg (N = 43) n (%)	Doravirin 100 mg (N = 42) n (%)	Doravirin 200 mg (N = 41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N = 42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 kopij/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Razlika med zdravljenji[†] (95 % IZ)^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Povprečna sprememba CD4 od izhodišča (celic/mm³)^{**}	154	113	134	141	121
[†] Pozitivna vrednost daje prednost doravirinu nad efavirenzom. ^{††} 95 % IZ so bili izračunani po metodi Miettinen in Nurminen, pri čemer so bile uteži sorazmerne velikosti posameznega stratuma (HIV-1 RNA ob presejanju > 100 000 kopij/ml ali ≤ 100 000 kopij/ml). ^{**} Obravnavanje manjkajočih podatkov: Metoda opaženega neuspeha: pri preiskovancih, ki so dodeljeno zdravljenje prenehali uporabljati zaradi izostanka učinkovitosti, je bil uporabljen prenos izhodiščnega števila celic CD4. Opomba: Tako doravirin kot efavirenz sta bila uporabljena skupaj z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (FTC/TDF).					

Virološko suprimirani odrasli preiskovanci

Učinkovitost prehoda z izhodiščne sheme (ki je obsegala dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze v kombinaciji z zaviralcem proteaz, ojačenim z ritonavirjem ali kobicistatom, ali z elvitegravirjem, ojačenim s kobicistatom, ali z nekim NNRTI) na DOR/3TC/TDF so ocenili v randomiziranem, odprtem preskušanju (DRIVE-SHIFT) pri virološko suprimiranih odraslih, okuženih s HIV-1. Preiskovanci so morali biti med uporabo svoje izhodiščne sheme virološko suprimirani (HIV-1 RNA < 40 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v preskušanje, v anamnezi niso smeli imeti virološkega neuspeha, in so morali imeti potrjeno odsotnost substitucij RT, ki povzročajo odpornost proti doravirinu, lamivudinu in tenofovirju (glejte poglavje Odpornost). Preiskovance so randomizirali bodisi na prehod na DOR/3TC/TDF izhodiščno [N = 447, skupina s takojšnjim prehodom (ISG – Immediate Switch Group)] bodisi na nadaljevanje izhodiščne sheme do 24. tedna, ko so prešli na DOR/3TC/TDF [N = 223, skupina z odloženim prehodom (DSG – Delayed Switch Group)]. Izhodiščno je bila mediana starost preiskovancev 43 let, 16 % je bilo žensk in 24 % preiskovancev ni bilo belcev.

Preskušanje DRIVE-SHIFT je pokazalo, da takojšen prehod na DOR/3TC/TDF po 48 tednih ni bil inferioren nadaljevanju izhodiščne sheme po 24 tednih, kar je bilo ocenjeno z deležem preiskovancev s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml. Rezultati zdravljenja so prikazani v preglednici 6. V 24. tednu so bili rezultati med obema terapevtskima skupinama primerljivi.

Preglednica 6: Odziv učinkovitosti (metoda "Snapshot") v študiji DRIVE-SHIFT

Izid	DOR/3TC/TDF enkrat na dan ISG 48. teden N = 447	Izhodiščna shema DSG 24. teden N = 223
HIV-1 RNA < 40 kopij/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, razlika (95 % IZ)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Delež preiskovancev (%) s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml glede na prejeto izhodiščno shemo		
Zaviralec proteaz, ojačen z ritonavirjem ali kobicistatom	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir, ojačen s kobicistatom	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Delež preiskovancev (%) s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml glede na izhodiščno število celic T CD4 ⁺ (celic/mm ³)		
< 200 celic/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celic/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopij/ml [†]	3 %	4 %
Brez viroloških podatkov znotraj časovnega okna	8 %	3 %
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi NU ali smrti [‡]	3 %	0
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov [§]	4 %	3 %
V študiji, toda z manjkajočimi podatki v oknu	0	0
*95-odstotni interval zaupanja za razliko med zdravljenji je izračunan po Mantel-Haenszelovi metodi s prilagoditvijo za stratum. [†]Vključuje preiskovance, ki so prenehali z zdravljenjem v študiji ali so prenehali sodelovati v študiji pred 48. tednom (skupina ISG) oziroma pred 24. tednom (skupina DSG) zaradi nezadostne učinkovitosti ali izgube učinkovitosti, ter preiskovance, ki so imeli HIV-1 RNA ≥ 40 kopij/ml v oknu 48. tedna (skupina ISG) oziroma oknu 24. tedna (skupina DSG). [‡]Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenega učinka (NU) ali smrti, če je to povzročilo, da niso imeli viroloških podatkov med zdravljenjem v opredeljenem oknu. [§]Drugi razlogi vključujejo: izgubljeni tekom spremljanja, nesodelovanje (nekomplanca) pri zdravljenju v študiji, zdravnikova odločitev, kršitev protokola, umik s strani preiskovanca. Izhodiščna shema = zaviralec proteaz (specifično atazanavir, darunavir ali lopinavir), ojačen z ritonavirjem ali kobicistatom, ali elvitegravir, ojačen s kobicistatom, ali NNRTI (specifično efavirenz, nevirapin ali rilpivirin), vsi uporabljeni z dvema NRTI.		

Prenehanje uporabe zaradi neželenih učinkov

V združeni analizi, ki je zajela podatke dveh preskušanj pri predhodno še nezdravljenih bolnikih (P007 in DRIVE-AHEAD), je bil delež preiskovancev, ki so z zdravljenjem do 48. tedna prenehali zaradi kakšnega neželenega učinka, manjši v združenih terapevtskih skupinah z doravirinom (100 mg) (2,8 %) kakor v združeni terapevtski skupini z EFV (6,1 %) (razlika med zdravljenjema -3,4 %, vrednost p 0,012).

Pediatrična populacija

Učinkovitost doravirina so ocenili v kombinaciji z lamivudinom in dizoproksiltenofoviratom (kombinacija DOR/3TC/TDF) v odprtem preskušanju z eno preiskovano skupino pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, okuženih s HIV-1 (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 15 let (razpon: od 12 do 17), 58 % je bilo žensk, 78 % Azijcev in 22 % črncev, mediana števila CD4⁺ T-celic pa je bila 713 celic na mm³ (razpon: od 84 do 1397). Po prehodu na kombinacijo DOR/3TC/TDF je po 24. tednih 95 % (41/43) virološko suprimiranih preiskovancev ostalo suprimiranih (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml), po 48. tednih pa je ostalo suprimiranih (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) 93 % (40/43).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z doravirinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko doravirina so proučevali pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1. Farmakokinetika doravirina je pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1, podobna. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo na splošno doseženo 2. dan odmerjanja enkrat na dan; razmerja kopičenja za AUC₀₋₂₄, C_{max} in C₂₄ so bila med 1,2 in 1,4. Spodaj je prikazana farmakokinetika doravirina v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi 100 mg enkrat na dan pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Parameter GS (% KV)	AUC ₀₋₂₄ μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirin 100 mg enkrat na dan	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GS: geometrična sredina, % KV: geometrični koeficient variacije

Po peroralni uporabi je bila največja koncentracija v plazmi dosežena v 2 urah po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost doravirina v 100-mg tabletah je približno 64 %.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

Uporaba ene tablete doravirina z zelo mastnim obrokom je pri zdravih osebah povzročila povečanje AUC doravirina za 16 % in njegove C₂₄ za 36 %, C_{max} pa se ni bistveno spremenila.

Porazdelitev

Na podlagi uporabe intravenskega mikrodmerka je volumen porazdelitve doravirina 60,5 l. Doravirin je približno v 76 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Na podlagi podatkov *in vitro* se doravirin v prvi vrsti presnovi s CYP3A.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja (t_{1/2}) doravirina je približno 15 ur. Doravirin se v prvi vrsti odstrani z oksidativno presnovo preko CYP3A4. Biliarno izločanje nespremenjenega zdravila lahko pripomore k

izločanju doravirina, vendar ni pričakovati, da bi bila to pomembna pot za odstranjevanje. Izločanje nespremenjenega zdravila z urinom je majhno.

Okvara ledvic

Ledvično izločanje doravirina je majhno. V študiji, v kateri so primerjali 8 preiskovancev s hudo okvaro ledvic in 8 preiskovancev brez okvare ledvic, je bila izpostavljenost po enkratnem odmerku doravirina pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic za 31 % večja. V populacijski farmakokinetični analizi, ki je vključevala preiskovance z očistkom kreatinina med 17 in 317 ml/min, delovanje ledvic ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko doravirina. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka zdravila ni treba prilagoditi. Doravirin ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ali pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Doravirin se v prvi vrsti presnovi in odstrani v jetrih. Rezultati študije, v kateri so primerjali 8 preiskovancev z zmerno okvaro jeter (uvrščenih v skupino Child-Pugh B predvsem zaradi zvišane ocene encefalopatije in ascitesa) in 8 preiskovancev brez okvare jeter, niso ugotovili klinično pomembne razlike v farmakokinetiki doravirina. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Doravirin ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Povprečne izpostavljenosti doravirinu so bile pri 54 pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg, ki so v preskušanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) prejeli doravirin ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat, podobne kot pri odraslih po uporabi doravirina ali kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat (preglednica 7).

Preglednica 7: Farmakokinetika doravirina v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi doravirina ali kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg, okuženih s HIV

parameter*	doravirin†
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)
*Prikazano kot geometrična sredina (% KV: geometrični koeficient variacije) †Iz populacijske farmakokinetične analize (n = 54) Okrajšave: AUC = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa; C _{max} = največja koncentracija; C ₂₄ = koncentracija po 24 urah	

Starejše osebe

Čeprav je bilo vključenih le malo preiskovancev, starih 65 let ali več (n = 36), v preskušanju 1. faze oz. v populacijski farmakokinetični analizi niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki doravirina med preiskovanci, starimi vsaj 65 let, in preiskovanci, mlajšimi od 65 let. Odmerka ni treba prilagoditi.

Spol

V farmakokinetiki doravirina niso ugotovili klinično pomembnih razlik med moškimi in ženskami.

Rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize doravirina pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1, niso ugotovili klinično pomembnih rasnih razlik v farmakokinetiki doravirina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Reprodukcijske študije s peroralno uporabljenim doravirinom so opravili pri podganah in kuncih pri izpostavljenostih, ki so bile približno 9-krat (podgane) oz. 8-krat (kunci) večje, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka (RHD – recommended human dose). Ugotovili niso nobenih vplivov na embrio-fetalni (podgane in kunci) ali pre/postnatalni (podgane) razvoj. Rezultati študije pri brejih podganah in kunkah so pokazali, da doravirin prehaja v plod skozi placento; 20. dan gestacije je bila koncentracija v plodovi plazmi do 40 % (kunci) oz. 52 % (podgane) koncentracije pri materi.

Doravirin se je po peroralni uporabi izločal v mleko doječih podgan; koncentracija v mleku je bila približno 1,5-krat večja kot koncentracija v materini plazmi.

Kancerogenost

Rezultati dolgoročnih študij kancerogenosti doravirina po peroralni uporabi pri miših in podganah niso pokazali znakov kancerogenega potenciala ob izpostavljenostih, ki so bile ocenjene na 6-krat (miši) oz. 7-krat (podgane) večje, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD.

Mutagenost

Doravirin v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen.

Okvara plodnosti

Med uporabo doravirina pri podganah v izpostavljenostih, ki so bile do 7-krat večje kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD, niso ugotovili vplivov na plodnost, sposobnost za parjenje ali zgodnji razvoj zarodka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat (E468)
hipromeloza acetat sukcinat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460)
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)

Filmska obloga

karnauba vosek (E903)
hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po prvem odprtju plastenke zdravilo uporabite v 35 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranite sušila. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Za navodila glede shranjevanja po prvem odprtju plastenke glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka škatla vsebuje platenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko in silicijevim dioksidom kot sušilom.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- 1 platenka s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 07. julij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja škatla****1. IME ZDRAVILA**

Pifeltro 100 mg filmsko obložene tablete
doravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pifeltro

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Nalepka na plastenki

1. IME ZDRAVILA

Pifeltro 100 mg filmsko obložene tablete
doravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1332/001

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pifeltro 100 mg filmsko obložene tablete doravirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pifeltro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pifeltro
3. Kako jemati zdravilo Pifeltro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pifeltro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pifeltro in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pifeltro

Zdravilo Pifeltro se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti). Spada v skupino zdravil, imenovanih "protiretrovirusna zdravila".

Zdravilo Pifeltro vsebuje učinkovino doravirin – nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI).

Za kaj uporabljamo zdravilo Pifeltro

Zdravilo Pifeltro se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 35 kg. Virus HIV lahko povzroči AIDS (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti). Zdravila Pifeltro ne smete jemati, če vam je zdravnik povedal, da je virus, ki povzroča okužbo pri vas, odporen proti doravirinu.

Zdravilo Pifeltro je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti virusu HIV.

Kako deluje zdravilo Pifeltro

Če se zdravilo Pifeltro uporablja skupaj z drugimi zdravili, preprečuje pomnoževanje virusa HIV v telesu. To lahko pomaga, ker:

- zmanjša količino virusa HIV v krvi (tako imenovano "virusno breme"),
- poveča število belih krvnih celic, imenovanih "celice CD4⁺ T" in vam tako okrepi imunski sistem, kar zmanjša tveganje za zgodnjo smrt ali za pojav dodatnih okužb zaradi šibkega imunskega sistema.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pifeltro

Ne jemljite zdravila Pifeltro

- če ste alergični na doravirin ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov),
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje tuberkuloze),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in tesnobe) ali izdelke, ki jo vsebujejo,
- mitotan (zdravilo za zdravljenje raka),
- enzalutamid (zdravilo za zdravljenje raka prostate),
- lumakaftor (zdravilo za zdravljenje cistične fibroze).

Ne vzemite zdravila Pifeltro, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Pifeltro posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Glejte tudi poglavje "Druga zdravila in zdravilo Pifeltro".

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Pifeltro, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Pifeltro so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo. Prenehajte jemati zdravilo Pifeltro in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli izmed simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, ki so opisani v poglavju 4.

Vnetni sindrom imunske obnove

Ta se lahko pojavi, ko začnete jemati katero koli zdravilo proti virusu HIV, tudi to zdravilo. Imunski sistem se vam lahko okrepi in se začne boriti proti okužbam, ki so bile že dolgo skrite v telesu. Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam po začetku jemanja zdravila proti virusu HIV pojavijo kakšni novi simptomi.

Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV se lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dati otrokom, mlajšim od 12 let, ali otrokom s telesno maso manj kot 35 kg. Uporaba zdravila Pifeltro pri otrocih, mlajših od 12 let, ali pri otrocih s telesno maso manj kot 35 kg, še ni raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Pifeltro

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Druga zdravila namreč lahko vplivajo na delovanje zdravila Pifeltro pa tudi zdravilo Pifeltro lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Pifeltro. Glejte seznam v poglavju "Ne jemljite zdravila Pifeltro".

Preden vzamete katero od naslednjih zdravil skupaj z zdravilom Pifeltro, se posvetujte z zdravnikom, kajti morda vam bo moral spremeniti odmerek vaših zdravil:

- bosentan (zdravilo za zdravljenje pljučne bolezni),
- dabrafenib (zdravilo za zdravljenje kožnega raka),
- lesinurad (zdravilo za zdravljenje protina),
- modafinil (zdravilo za zdravljenje prekomerne zaspanosti),
- nafcilin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb),
- rifabutin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, na primer tuberkuloze),

- etiltelotristat (zdravilo za zdravljenje driske pri osebah s karcinoidnim sindromom),
- tioridazin (zdravilo za zdravljenje psihiatričnih motenj, na primer shizofrenije).

Če zdravnik presodi, da morate ta zdravila jemati skupaj z zdravilom Pifeltro, morate vzeti po eno tableto doravirina dvakrat na dan (v presledku približno 12 ur).

Zdravnik vam bo morda kontroliral koncentracijo v krvi ali vas bo nadzoroval glede neželenih učinkov, če skupaj z zdravilom Pifeltro jemljete katero od naslednjih zdravil:

- sirolimus (zdravilo za obvladovanje telesnega imunskega odziva po presaditvi),
- takrolimus (zdravilo za obvladovanje telesnega imunskega odziva po presaditvi).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se z zdravnikom posvetujte o tveganjih in koristih jemanja zdravila Pifeltro. Med nosečnostjo se je uporabi tega zdravila bolje izogniti. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo namreč ni raziskana in tako ni znano, ali med nosečnostjo škoduje otroku.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju tega zdravila utrujeni, omotični ali zaspani, bodite previdni pri upravljanju vozil, vožnji s kolesom in upravljanju strojev.

Tablete zdravila Pifeltro vsebujejo laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate laktoze, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Pifeltro

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. To zdravilo je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti virusu HIV.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek zdravila je 1 tableta enkrat na dan. Če jemljete določena druga zdravila, vam bo zdravnik morda moral spremeniti količino doravirina, ki jo jemljete. Za seznam teh zdravil glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Pifeltro".

Jemanje tega zdravila

- Tableto zaužijte celo (ne smete je drobiti ali žvečiti).
- To zdravilo lahko vzamete hkrati s hrano ali med enim in drugim obrokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pifeltro, kot bi smeli

Ne vzemite odmerka, večjega od priporočenega. Če pomotoma vzamete več zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pifeltro

- Pomembno je, da odmerkov tega zdravila ne izpustite in ne preskočite.
- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Toda če je do vašega naslednjega odmerka manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Potem zdravljenje nadaljujte kot prej.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pifeltro

Pazite, da vam ne zmanjka tega zdravila. Zdravilo prevzemite v lekarni ali se posvetujte z zdravnikom, še preden vam zmanjka zdravila.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Prenehajte jemati zdravilo Pifeltro in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli izmed naslednjih simptomov: rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise na trupu, ki niso dvignjene in imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred pojavom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza). Pogostnosti teh reakcij ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- nenormalne sanje, težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol, omotica, zaspanost
- siljenje na bruhanje (navzea), driska, bolečine v trebuhu, bruhanje, vetrovi (napenjanje)
- izpuščaj
- utrujenost

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- zvišanje jetrnih encimov (ALT)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- nočne more, depresija, tesnoba (anksioznost), razdražljivost, zmedenost, samomorilne misli
- težave z zbranostjo, težave s spominom, mravljinčenje v dlaneh in stopalih, togost mišic, slaba kakovost spanja
- visok krvni tlak
- zaprtost, nelagodje v trebuhu, otekel ali napihnjen trebuh, težave z želodcem, mehko blato, krči v trebuhu
- srbenje
- bolečina v mišicah, bolečina v sklepih
- občutek šibkosti, splošno slabo počutje

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- znižanje koncentracije fosfata
- zvišanje jetrnih encimov (AST)
- zvišanje lipaze
- zvišanje amilaze
- znižanje hemoglobina

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov:

- napadalnost, halucinacije, težave pri prilagajanju spremembam, spremembe razpoloženja, hoja med spanjem
- težave z dihanjem, povečanje mandljev (tonzil)
- občutek nepopolnega iztrebljanja

- vnetje kože zaradi alergije, pordelost lic, nosu, brade ali čela, bulice ali mozolji na obrazu
- okvara ledvic, težave z ledvicami, ledvični kamni
- bolečina v prsnem košu, občutek mraza, bolečina, žeja

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- znižanje koncentracije magnezija
- zvišanje kreatin fosfokinaze

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pifeltro

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki poleg oznake EXP. To zdravilo je treba porabiti v 35 dneh od prvega odprtja plastenke.
- Plastenka vsebuje sušilo, ki tablete varuje pred vlago. Sušilo naj ostane v plastenki in se ga ne sme zavreči, dokler ne porabite vsega zdravila.
- Platenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pifeltro

- Učinkovina je 100 mg doravirina.
- Druge sestavine zdravila so premreženi natrijev karmelozat E468, hipromeloza acetat sukcinat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat E470b, mikrokristalna celuloza E460 in brezvodni koloidni silicijev dioksid E551. Tablete so filmsko obložene; sestavine materiala obloge so: karnauba vosek E903, hipromeloza E464, laktoza monohidrat, titanov dioksid E171 in triacetin E1518.

Izgled zdravila Pifeltro in vsebina pakiranja

Zdravilo Pifeltro je na voljo v obliki belih filmsko obloženih tablet ovalne oblike z vtisnjenim logotipom podjetja in oznako 700 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- 1 plastenka s 30 filmsko obloženimi tabletami,
- 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.