KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

PIFELTRO 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg doravirin.

Yardımcı maddeler:
Laktoz* (monohidrat şeklinde)… ..... 222 mg
*Sığır sütünden elde edilmiştir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet).

Beyaz, oval şekilli, 19 mm x 9,5 mm ebatlarında film kaplı tabletler şeklinde sunulur. Tabletlerin bir yüzüne firma logosu ve 700 rakamı basılmıştır, diğer yüzü baskısızdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PIFELTRO geçmişte veya halihazırda non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) sınıfına direnç kanıtları bulunmayan insan bağışıklık yetersizliği virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonlu yetişkinlerin ve 12 yaş ve üzeri en az 35 kg ağırlığındaki ergenlerin tedavisinde diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine kullanım için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez, gıdalarla birlikte veya ayrı olarak ağız yoluyla alınan bir 100 mg tablettir.

Doz ayarlaması

Eğer PIFELTRO rifabutin ile birlikte uygulanırsa, bir 100 mg PIFELTRO tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla) (bkz. Bölüm 4.5).

Doravirinin diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması değerlendirilmemiştir ancak doravirin konsantrasyonlarında azalma beklenir. Eğer diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle (örn., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafsilin, modafinil, telotristat etil) eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir 100 mg PIFELTRO tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).

Unutulan doz
Eğer hasta PIFELTRO'nun bir dozunu almayı unutursa ve normalde dozun alındığı zamanın üzerinden 12 saat veya daha kısa süre geçmişse hasta mümkün olan en kısa sürede PIFELTRO'yu almalı ve ardından normal dozaj takvimine devam etmelidir. Eğer hasta PIFELTRO'nun bir dozunu almayı unutmuş ve PIFELTRO'nun alındığı zamanın üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmişse, hasta unutulan dozu almamalı ve sonraki dozu dozaj takvimindeki normal zamanında almalıdır. Hasta bir seferde 2 doz almamalıdır.

Uygulama şekli:
PIFELTRO günde bir kez, gıdalarla birlikte veya ayrı olarak ağız yoluyla alınmalı ve tablet bütün olarak yutulmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doravirin dozunda ayarlama gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta derecede veya ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda doravirin dozunda ayarlama gerekmez. Doravirin son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ve diyalize giren hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doravirin dozunda ayarlama gerekmez. Doravirin ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) çalışılmamıştır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda doravirine maruz kalımın artıp artmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doravirin uygulanırken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
PIFELTRO'nun güvenliliği ve etkililiği 12 yaşından küçük veya 35 kg'dan hafif çocuklarda belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

Sitokrom P450 CYP3A enziminin güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulama kontrendikedir çünkü doravirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmaların görülmesi beklenir ve bu da PIFELTRO'nun etkinliğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bu tıbbi ürünler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

• Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
• Rifampisin, rifapentin
• St. John's wort (Sarı kantaron otu -*Hypericum perforatum*)
• Mitotan
• Enzalutamid
• Lumakaftor

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NNRTI substitüsyonları ve doravirin kullanımı
Doravirin başka herhangi bir antiretroviral tedaviyle geçmişte virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda değerlendirilmemiştir. Tarama sırasında saptanan NNRTİ ile ilişkili mutasyonlar Faz 2b/3 çalışmalarında dışlama kriterlerinin bir parçası olmuştur. Çeşitli NNRTİ substitüsyonlarının yol açtığı ve klinik etkililikte azalmayla ilişkili olan duyarlılık azalmasına dair bir eşik değer belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). NNRTİ sınıfına direnç bulguları mevcut olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda doravirin kullanımını destekleyen yeterli klinik kanıt yoktur.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs)
Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs), Stevens-Johnson sendromu (SJS)/toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere, doravirin içeren rejimlerin pazarlama sonrası deneyimleri sırasında bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Reçete sırasında hastalar, belirtiler ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirtiler ve semptomlar ortaya çıkarsa, doravirin içeren rejimler hemen kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (uygun olduğunda). Klinik durum yakından izlenmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Eğer hasta, doravirin içeren rejimlerin kullanımıyla TEN gibi ciddi bir reaksiyon geliştirmişse, bu hastada herhangi bir zamanda doravirin içeren rejimlerle tedaviye tekrar başlanmamalıdır.

CYP3A indükleyicileriyle birlikte kullanım
Doravirine maruz kalımı azaltabilen tıbbi ürünlerle birlikte doravirin reçetelerken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

İmmün reaktivasyon sendromu
İmmün reaktivasyon sendromu kombine antiretroviral ilaçlarla tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Kombine antiretroviral tedavinin ilk fazında, bağışıklık sistemi yanıt veren hastalarda sessiz veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara (örn., *Mycobacterium avium* enfeksiyonu, sitomegalovirüs, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi [PCP] veya tüberküloz) karşı enflamatuvar yanıt gelişebilir ve bu yanıt daha ileri düzeyde değerlendirme ve tedavi gerektirebilir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün hastalıkların da ortaya çıktığı bildirilmiştir (örn., Graves hastalığı, otoimmün hepatit, polimiyozit ve Guillain-Barré sendromu); ancak başlangıca kadar geçen zaman daha değişkendir ve tedaviye başlandıktan çok sonraki aylarda gelişebilir.

Yardımcı maddeler
Laktoz: Tabletler laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin doravirin üzerindeki etkileri
Doravirin esas olarak CYP3A ile metabolize edilir ve CYP3A'yı indükleyen veya inhibe eden tıbbi ürünlerin doravirin klerensini etkilemesi beklenir (bkz. Bölüm 5.2). Doravirin CYP3A enziminin güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanmamalıdır çünkü doravirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir ve bu da doravirinin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Orta dereceli bir CYP3A indükleyicisi olan rifabutin ile birlikte uygulama doravirin konsantrasyonlarını azaltmıştır (bkz. Tablo 1)). Doravirin ile rifabutin eş zamanlı uygulandığında, doravirin dozu günde iki kez 100 mg'a yükseltilmelidir (dozlar yaklaşık 12 saat arayla alınmalıdır) (bkz. Bölüm 4.2).

Doravirinin diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması değerlendirilmemiştir ancak doravirin konsantrasyonlarında azalma beklenir. Eğer diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle (örn., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafsilin, modafinil, telotristat etil) eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin dozu günde iki kez 100 mg'a yükseltilmelidir (dozlar yaklaşık 12 saat arayla alınmalıdır) (bkz. Bölüm 4.2).

Doravirinin CYP3A inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması doravirinin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bununla birlikte, doravirin CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Doravirinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri
Günde bir kez 100 mg dozunda doravirinin, emilim ve/veya atılım için taşıyıcı proteinlere bağımlı olan veya CYP enzimleriyle metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları üzerinde klinik yönden önemli bir etki gösterme olasılığı yoktur.

Ancak doravirinin hassas bir CYP3A substratı olan midazolam ile eş zamanlı uygulanması midazolam maruz kalımında %18 azalmayla sonuçlanmıştır; bu, doravirinin zayıf bir CYP3A indükleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, hassas CYP3A substratları olan ve aynı zamanda da terapötik penceresi dar olan tıbbi ürünler (örn., takrolimus ve sirolimus) ile birlikte doravirin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Etkileşimler tablosu
Tablo 1 doravirin ile bilinen ve diğer potansiyel tıbbi ürün etkileşimlerini göstermektedir ancak liste bütün etkileşimleri kapsamamaktadır (artış ↑ ile, azalma ↓ ile ve değişiklik yok ↔ ile gösterilir).

Tablo 1: Doravirin ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler geometrik ortalama oran (%90 GA)*	Doravirin ile birlikte uygulama için tavsiye
Asit azaltıcı ajanlar		
antiasit (alüminyum veya magnezyum hidroksit oral süspansiyonu) (20 mL SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 1,01 (0,92 - 1,11) C_{maks} 0,86 (0,74 - 1,01) C_{24} 1,03 (0,94 - 1,12)	Doz ayarlaması gerekmez.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin EAA 0,83 (0,76 - 0,91) C_{maks} 0,88 (0,76 - 1,01) C_{24} 0,84 (0,77 - 0,92)	Doz ayarlaması gerekmez.
omeprazol	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri		
lisinopril	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ lisinopril	Doz ayarlaması gerekmez.
Antiandrojenler		
enzalutamid	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antibiyotikler		

nafsilin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Antikonvülsanlar		

karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antidiyabetikler		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin EAA 0,94 (0,88 - 1) C_{maks} 0,94 (0,86 - 1,03)	Doz ayarlaması gerekmez.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Doz ayarlaması gerekmez.
Antidiyareik ilaçlar		
telotristat etil	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Antigut ve ürikozürik ajanlar		

lesinurad	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Antimikobakteriyeller		
Tek doz rifampisin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD) Çoklu doz rifampisin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,91 (0,78 - 1,06) C_{maks} 1,40 (1,21 - 1,63) C_{24} 0,90 (0,80 - 1,01) ↓ doravirin EAA 0,12 (0,10 - 0,15) C_{maks} 0,43 (0,35 - 0,52) C_{24} 0,03 (0,02 - 0,04) (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
rifapentin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin EAA 0,50 (0,45 - 0,55) C_{maks} 0,99 (0,85 - 1,15) C_{24} 0,32 (0,28 - 0,35) (CYP3A indüksiyonu)	Eğer doravirin rifabutin ile eş zamanlı uygulanırsa, doravirin dozu günde iki kez 100 mg'a yükseltilmelidir (yaklaşık 12 saat arayla).
Antineoplastikler		

mitotan	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antipsikotikler		
tioridazin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).

	(CYP3A indüksiyonu)	
Azol antifungal ajanlar		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin EAA 3,06 (2,85 - 3,29) C_{maks} 1,25 (1,05 - 1,49) C_{24} 2,75 (2,54 - 2,98) (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A4 inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Kalsiyum kanal blokerleri		
diltiazem verapamil	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Kistik fibrozis tedavisi		

lumakaftor	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Endotelin reseptör antagonistleri		
bosentan	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Hepatit C antiviral ajanları		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin EAA 1,56 (1,45 - 1,68) C_{maks} 1,41 (1,25 - 1,58) C_{24} 1,61 (1,45 - 1,79) (CYP3A inhibisyonu) ↔ elbasvir EAA 0,96 (0,90 - 1,02) C_{maks} 0,96 (0,91 - 1,01) C_{24} 0,96 (0,89 - 1,04) ↔ grazoprevir EAA 1,07 (0,94 - 1,23) C_{maks} 1,22 (1,01 - 1,47) C_{24} 0,90 (0,83 - 0,96)	Doz ayarlaması gerekmez.

ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin EAA 1,15 (1,07 - 1,24) C_{maks} 1,11 (0,97 - 1,27) C_{24} 1,24 (1,13 - 1,36) ↔ ledipasvir EAA 0,92 (0,80 - 1,06) C_{maks} 0,91 (0,80 - 1,02) ↔ sofosbuvir EAA 1,04 (0,91 - 1,18) C_{maks} 0,89 (0,79 - 1)	Doz ayarlaması gerekmez.
	↔ GS-331007 EAA 1,03 (0,98 - 1,09) C_{maks} 1,03 (0,97 - 1,09)	
sofosbuvir/velpatasvir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
sofosbuvir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
daklatasvir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.

ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir and dasabuvir+/-ritonavir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (ritonavir nedeniyle CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
dasabuvir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
glekaprevir, pibrentasvir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
ribavirin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Doz ayarlaması gerekmez.

	Beklenen: ↔ doravirin	
Bitkisel takviyeler		
St. John's wort (Sarı kantaron otu-*Hypericum perforatum*)	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
HIV antiviral ajanları		
Füzyon ve giriş inhibitörleri		

enfuvirtid	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Doz ayarlaması gerekmez.
maravirok	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ maravirok	Doz ayarlaması gerekmez.
Proteaz inhibitörleri		
ritonavir† ile güçlendirilmiş Pİ'ler (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakinavir, tipranavir)	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) ↔güçlendirilmiş Pİ'ler	Doz ayarlaması gerekmez.
kobisistat ile güçlendirilmiş Pİ'ler (darunavir, atazanavir)	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) ↔ güçlendirilmiş Pİ'ler	Doz ayarlaması gerekmez.
İntegraz zincir transfer inhibitörleri		

dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin EAA 1 (0,89 - 1,12) C_{maks} 1,06 (0,88 - 1,28) C_{24} 0,98 (0,88 - 1,09) ↑ dolutegravir EAA 1,36 (1,15 - 1,62) C_{maks} 1,43 (1,20 - 1,71) C_{24} 1,27 (1,06 - 1,53) (BCRP'nin inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
raltegravir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Doz ayarlaması gerekmez.
ritonavir† ile güçlendirilmiş elvitegravir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) ↔ elvitegravir	Doz ayarlaması gerekmez.
kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) ↔ elvitegravir	Doz ayarlaması gerekmez.
Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)		

tenofovir disoproksil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,95 (0,80 - 1,12) C_{maks} 0,80 (0,64 - 1,01) C_{24} 0,94 (0,78 - 1,12)	Doz ayarlaması gerekmez.
lamivudin + tenofovir disoproksil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir disoproksil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,96 (0,87 - 1,06) C_{maks} 0,97 (0,88 - 1,07) C_{24} 0,94 (0,83 - 1,06) ↔ lamivudin EAA 0,94 (0,88 - 1) C_{maks} 0,92 (0,81 - 1,05) ↔ tenofovir EAA 1,11 (0,97 - 1,28) C_{maks} 1,17 (0,96 - 1,42)	Doz ayarlaması gerekmez.
abakavir	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ abakavir	Doz ayarlaması gerekmez.
emtrisitabin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ emtrisitabin	Doz ayarlaması gerekmez.

tenofovir alafenamid	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↔ tenofovir alafenamid	Doz ayarlaması gerekmez.
İmmün supresanlar		
takrolimus sirolimus	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (CYP3A indüksiyonu)	Takrolimus ve sirolimusun kan konsantrasyonlarını izleyiniz çünkü bu ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.
Kinaz inhibitörleri		
dabrafenib	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Opioid analjezikler		
metadon 20-200 mg QD bireysel doz, doravirin 100 mg QD	↓ doravirin EAA 0,74 (0,61 - 0,90) C_{maks} 0,76 (0,63 - 0,91) C_{24} 0,80 (0,63 - 1,03) ↔ R-metadon EAA 0,95 (0,90 - 1,01) C_{maks} 0,98 (0,93 - 1,03) C_{24} 0,95 (0,88 - 1,03) ↔ S-metadon	Doz ayarlaması gerekmez.

	EAA 0,98 (0,90 - 1,06) C_{maks} 0,97 (0,91 - 1,04) C_{24} 0,97 (0,86 - 1,1)	
buprenorfin nalokson	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Doz ayarlaması gerekmez.
Oral kontraseptifler		
0,03 mg etinil östradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinil östradiol EAA 0,98 (0,94 - 1,03) C_{maks} 0,83 (0,80 - 0,87) ↑ levonorgestrel EAA 1,21 (1,14 - 1,28) C_{maks} 0,96 (0,88 - 1,05)	Doz ayarlaması gerekmez.
norgestimat/etinil estradiol	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ norgestimat/etinil estradiol	Doz ayarlaması gerekmez.
Farmakokinetiği güçlendiren ajanlar		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin EAA 3,54 (3,04 - 4,11) C_{maks} 1,31 (1,17 - 1,46) C_{24} 2,91 (2,33 - 3,62) (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
kobisistat	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen:	Doz ayarlaması gerekmez.

	↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	
Psikostimülanlar		
modafinil	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, bir doravirin tableti günde iki kez alınmalıdır (yaklaşık 12 saat arayla).
Sedatifler/hipnotikler		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam EAA 0,82 (0,70 - 0,97) C_{maks} 1,02 (0,81 - 1,28)	Doz ayarlaması gerekmez.
Statinler		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin EAA 0,98 (0,90 - 1,06) C_{maks} 0,67 (0,52 - 0,85)	Doz ayarlaması gerekmez.
rosuvastatin simvastatin	Etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Doz ayarlaması gerekmez.

↑ = artış, ↓ = azalma, ↔ = değişiklik yok

GA=Güven Aralığı; SD=Tek Doz; QD=Günde Bir Kez; BID=Günde İki Kez

*tekli doz için $EAA_{0-\infty}$, günde bir kez uygulamada EAA_{0-24}.

[†]Etkileşim yalnızca ritonavir ile değerlendirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
PIFELTRO kullanırken, hamile kalmayı planlamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların doğum kontrolü ve diğer hamilelik önleme biçimleri hakkında doktorlarına danışması gerekir.

Gebelik dönemi
PIFELTRO için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda doravirin kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur veya sınırlı miktarda veri mevcuttur.

Antiretroviral gebelik kayıt sistemi
Gebeyken antiretroviral tıbbi ürünlere maruz kalan hastalarda anne ve fetus sonuçlarını izlemek amacıyla bir Antiretroviral Gebelik Kayıt Sistemi oluşturulmuştur. Hekimlerin hastaları bu sisteme kaydetmeleri istenmektedir.

Doravirin ile yürütülen hayvan çalışmaları üreme toksisitesi bakımından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Tedbir amaçlı bir önlem olarak gebelik döneminde doravirin kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Doravirinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik verileri doravirinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

HIV bulaşmasını önlemek için HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Doravirinin fertiliteye etkisine dair insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, önerilen klinik dozda insanlardaki maruz kalımdan daha yüksek maruz kalım düzeylerinde doravirinin fertilite üzerinde zararlı etkilerini göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PIFELTRO araç ve makine kullanma becerisini çok az etkiler. Hastalar doravirin tedavisi sırasında yorgunluk, baş dönmesi ve uyku hali raporlandığı konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bir hastanın araç veya makine kullanma becerisi değerlendirilirken bu durum dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Doravirin + 2 nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ'ler) ile yapılan Faz 3 çalışmalarda en sık raporlanmış advers reaksiyonlar bulantı (%4) ve baş ağrısıdır (%3).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti
Faz 3 klinik çalışmalarından (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ve DRIVE AHEAD) ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen doravirin + 2 NRTİ'ler ile görülen advers reaksiyonlar aşağıda vücut sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Diğer antiretroviraller ile kombine kullanılan doravirin ile ilişkili advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Sıklık	**Advers reaksiyonlar**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek	Püstüler döküntü
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipofosfatemi
Seyrek	Hipomagnezemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Anormal rüyalar, uykusuzluk[1]
Yaygın olmayan	Kabuslar, depresyon[2], anksiyete[3], iritabilite, konfüzyon durumu, intihar düşüncesi
Seyrek	Agresyon, halüsinasyon, uyum bozukluğu, ruh hali değişikliği, uyurgezerlik
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali
Yaygın olmayan	dikkat bozukluğu, hafıza bozukluğu, parestezi, hipertoni, uyku kalitesinde azalma
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Seyrek	Dispne, tonsiler hipertrofi

Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Bulantı, diyare, flatülans, abdominal ağrı[4], kusma
Yaygın olmayan	Konstipasyon, abdominal rahatsızlık[5], abdominal distansiyon, hazımsızlık, yumuşak feçes[6], gastrointestinal motilite bozukluğu[7]
Seyrek	Rektal tenesmus
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü[8]
Yaygın olmayan	Prurit
Seyrek	Alerjik dermatit, rozase
Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın olmayan	Miyalji, artralji
Seyrek	Kas-iskelet ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Seyrek	Akut böbrek hasarı, böbrek hastalığı, idrar yollarında taş, böbrek taşı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Yaygın	Yorgunluk
Yaygın olmayan	Asteni, kırıklık
Seyrek	Göğüs ağrısı, üşüme, ağrı, susama
Araştırmalar	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı[9]
Yaygın olmayan	Lipaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, amilaz artışı, hemoglobin azalması
Seyrek	Kanda kreatin fosfokinaz artışı

[1]Uykusuzluk (insomnia) terimi şunları içerir: insomnia, uyku evresinin başında uykusuzluk ve uyku bozukluğu

[2]Depresyon terimi şunları içerir: depresyon, depresif duygudurum, majör depresyon ve persistan depresif bozukluk

[3]Anksiyete terimi şunları içerir: anksiyete ve genel anksiyete bozukluğu

[4]Abdominal ağrı terimi şunları içerir: abdominal ağrı ve üst abdominal ağrı

[5]Abdominal rahatsızlık terimi şunları içerir: abdominal rahatsızlık ve epigastrik rahatsızlık

[6]Yumuşak feçes terimi şunları içerir: yumuşak feçes ve anormal feçes.

[7]Gastrointestinal motilite bozukluğu terimi şunları içerir: gastrointestinal motilite bozukluğu ve sık bağırsak hareketleri

[8]Döküntü terimi şunları içerir: döküntü, maküler döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü ve ürtikaryal döküntü

[9]Alanin aminotransferaz artışı terimi şunları içerir: alanin aminotransferaz artışı ve hepatoselüler hasar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İmmün reaktivasyon sendromu
Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcında ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuar bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da bildirilmiştir; bununla birlikte, rapor edilen başlangıç zamanı daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlamasından aylar sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs)
Doravirin içeren tedavi rejimleriyle ilişkili olarak toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin bir bileşeni olarak doravirinin güvenliliği, HIV-1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış veya tedavi görmemiş 12 ila 18 yaş arasındaki 45 pediyatrik hastada 48. haftaya kadar açık etiketli bir çalışmada (IMPAACT 2014) (Protokol 027)) değerlendirilmiştir. Pediyatrik gönüllülerdeki güvenlilik profili yetişkinlerdekine benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doravirin doz aşımının potansiyel akut semptom ve bulgularına dair hiçbir bulgu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller ve nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AG06

Etki mekanizması
Doravirin, HIV-1'in bir piridinon non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür ve HIV-1 revers transkriptazın (RT) yarışmasız inhibisyonu yoluyla HIV-1 replikasyonunu inhibe eder. Doravirin insanlarda hücresel DNA polimeraz α, ß ve mitokondriyal DNA polimeraz γ'yı inhibe etmez.

Hücre kültüründe antiviral aktivite
Doravirin, MT4-GFP reporter hücreler kullanılarak %100 normal insan serumu varlığında test edildiğinde HIV-1'in vahşi tip laboratuvar suşlarına karşı 12±4,4 nM'lik EC_{50} değeri sergilemiştir. Doravirin, primer HIV-1 izolatlarının geniş bir paneline (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) karşı 1,2 nM - 10 nM arasında değişen EC_{50} değerleriyle antiviral aktivite göstermiştir.

Diğer HIV antiviral tıbbi ürünleriyle kombinasyonda antiviral aktivite
Doravirinin antiviral aktivitesi, NNRTİ'ler delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin veya rilpivirin; NRTİ'ler abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir disoproksil veya zidovudin; Pİ'ler darunavir veya indinavir; füzyon inhibitörü enfuvirtid; CCR5 eş-reseptör antagonisti maravirok veya integraz zincir transfer inhibitörü raltegravir ile kombine edildiğinde antagonistik olmamıştır.

Direnç

Hücre kültüründe
Hücre kültüründe doravirine dirençli suşlar farklı kökenlerden ve alt tiplerden vahşi tip HIV-1'in yanısıra NNRTİ'ye dirençli HIV-1'den başlayarak seçilmiştir. RT'de gözlenen yeni aminoasit substitüsyonları şunlardı: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ve Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ve Y318F ikameleri, doravirin duyarlılığında 3,4 ila 70 kat azalma sağlamıştır. V106A, V106M, V108I veya F227C ile kombinasyon halinde Y318F, doravirine duyarlılıkta tek başına Y318F'ye göre daha fazla azalma sağlamıştır ve bu da doravirine duyarlılıkta 10 kat azalma sağlamıştır. *İn vitro* çalışmada NNRTİ'ye dirençli yaygın mutasyonlar (K103N, Y181C) seçilmemiştir. V106A (yaklaşık 19 kat değişikliğe yol açan) alt tip B virüsünde başlangıçtaki substitüsyon ve alt tip A ve C virüslerinde V106A veya M olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra, V106 substitüsyonlarına ek F227(L/C/V) veya L234I ortaya çıkmıştır (> 100 kat değişikliğe yol açan ikili mutantlar).

Klinik çalışmalarda

Tedavi deneyimi olmayan yetişkin hastalar
Aşağıdaki NNRTİ substitüsyonlarının hariç bırakma kriterlerinin bir parçası olduğu DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD isimli Faz 3 çalışmalar daha önce tedavi almayan hastaları

içermiştir (n=747): 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.

Direnç analizi alt grubunda (virolojik başarısızlık veya çalışmadan erken ayrılma sırasında HIV-1 RNA'sı 400 kopya/mL'den fazla olan ve direnç verileri mevcut olan hastalar) aşağıdaki yeni (de novo) gelişen direnç görülmüştür.

Tablo 3: Protokolde tanımlanan virolojik başarısızlık popülasyonunda + çalışmadan erken ayrılan popülasyonda 96. haftaya kadar direnç gelişimi

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Başarılı genotip, n	15	18	32	33
Aşağıdakilere genotipik direnç:				
DOR veya kontrol (DRV veya EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Temel NRTİ (omurga)	2**	0	6	5
Sadece M184I/V	2	0	4	4
Sadece K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

* DOR kolunda NRTİs: FTC/TDF (333) veya ABC/3TC (50); DRV + r kolunda NRTİs: FTC/TDF (335) veya ABC/3TC (48)

** FTC/TDF alan hastalar

ABC=abakavir; FTC=emtrisitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir

RT'de doravirin ile ilişkili yeni ortaya çıkan direnç substitüsyonları aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içermiştir: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ve Y318Y/F.

Virolojik supresyona ulaşmış yetişkin hastalar
DRIVE-SHIFT çalışması geçmişte tedavi başarısızlığı yaşamayan, virolojik supresyona ulaşmış hastaları (N=670) içermiştir (bkz. Klinik deneyim bölümü). Doravirin, lamivudin ve tenofovire genotipik direncin belgelenmiş yokluğu (ilk tedaviye başlamadan önce) Pİ (proteaz inhibitörü) veya İNİ'ye (integraz inhibitörü) dayalı bir rejimden geçiş yapan hastalarda dahil etme kriterlerinin bir parçasını oluşturmuştur. Hariç tutulan NNRTİ substitüsyonları yukarıda sıralananlardı (DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD); istisna olarak RT K103N, G190A ve Y181C

substitüsyonları DRIVE-SHIFT'de kabul edilmiştir. NNRTİ'ye dayalı bir rejimden geçiş yapan hastalarda tedavi öncesi direnç genotiplemesinin belgelenmesi şart koşulmamıştır.

DRIVE-SHIFT klinik çalışmasında hiçbir hasta DOR/3TC/TDF tedavisinin ilk 48 haftasında (erken geçiş, N=447) veya 24 haftasında (geç geçiş, N=209) DOR, 3TC veya TDF'ye genotipik veya fenotipik direnç geliştirmemiştir. Bir hastada başlangıçtaki rejimi sırasında bir RT M184M/I mutasyonu ve 3TC ve FTC'ye fenotipik direnç gelişmiştir. Başlangıçta NNRTİ mutasyonları (RT K103N, G190A veya Y181C) olan 24 hastadan hiçbiri (erken geçiş grubunda 11 hasta, geç geçiş grubunda 13 hasta) 48. haftanın sonuna kadar veya tedavinin bırakıldığı tarihte virolojik başarısızlık yaşamamıştır.

Pediyatrik gönüllüler

IMPAACT 2014 (Protokol 027) klinik çalışmasında, başlangıçta virolojik olarak baskılanmış hiçbir denek direnç analizi kriterlerini karşılamamıştır. Protokolde tanımlanan virolojik başarısızlık kriterlerini karşılayan (ardışık 2 plazma HIV-1 RNA testi sonucu ≥200 kopya/mL olarak 24. haftada veya sonrasında tanımlanan) daha önce tedavi görmemiş bir denek direnç gelişimi açısından değerlendirilmiştir; doravirine karşı hiçbir genotipik veya fenotipik direnç ortaya çıkmamıştır.

Çapraz direnç

Doravirin NNRTİ direnci olan sınırlı sayıda hastada değerlendirilmiştir (K103N n=7, G190A n=1); tüm hastalar 48. haftada <40 kopya/mL'ye baskılanmıştır. Çeşitli NNRTİ substitüsyonlarının yol açtığı ve klinik etkinlikte azalmayla ilişkili olan duyarlılık azalmasına dair bir eşik değer belirlenmemiştir.

HIV-1'in RT'de NNRTİ ile ilişkili yaygın mutasyonları (K103N, Y181C veya K103N/Y181C substitüsyonları) barındıran laboratuvar suşları %100 normal insan serumu varlığında değerlendirildiğinde vahşi tip virüse kıyasla duyarlılıkta 3 kattan daha az bir azalma sergilerler. *İn vitro* çalışmalarda, doravirin klinik yönden önemli konsantrasyonlarda NNRTİ ile ilişkili şu substitüsyonları baskılayabilmiştir: K103N, Y181C ve G190A.

NNRTİ ile ilişkili mutasyonları barındıran 96 farklı klinik izolatı içeren bir panel %10 fetal sığır serumu varlığında doravirine duyarlılık yönünden değerlendirilmiştir. Y188L substitüsyonu veya V106 substitüsyonları ile birlikte A98G, H221Y, P225H, F227C veya Y318F'yi içeren klinik izolatlar doravirine 1000 kattan daha fazla azalmış duyarlılık sergilemiştir. Diğer substitüsyonlar duyarlılıkta 5-10 kat arasında değişen azalmaya yol açmıştır: (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Duyarlılıkta 5-10 kat azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

Tedavi sırasında ortaya çıkan, doravirin direnciyle ilişkili substitüsyonlar efavirenz, rilpivirin, nevirapin ve etravirine çapraz direnç oluşturabilir. Referans niteliğindeki çalışmalarda doravirine yüksek düzeyde direnç gelişen 8 hastadan 6'sında Monogram Phenosense testiyle EFV ve nevirapine fenotipik direnç, 3'ünde rilpivirine fenotipik direnç ve 3'ünde etravirine kısmi direnç saptanmıştır.

Klinik deneyim

Tedavi deneyimi olmayan yetişkin hastalar

Doravirinin etkinliği, antiretroviral tedavi deneyimi olmayan, HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda (n=1494) yürütülen iki randomize, çok-merkezli, çift-kör, aktif-kontrollü Faz 3 çalışmanın (DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD) 96 haftalık verilerinin analizlerine dayanmaktadır. Hariç bırakma kriterlerinin bir parçası olan NNRTİ substitüsyonları için Direnç bölümüne bakınız.

DRIVE-FORWARD'da, 766 hasta randomize edilmiş ve araştırmacı tarafından seçilen emtrisitabin/tenofovir disoproksil (FTC/TDF) veya abakavir/lamivudin (ABC/3TC) ile birlikte, günde bir kez en az 1 doz doravirin 100 mg veya darunavir + ritonavir 800+100 mg almıştır. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 33'dü (aralık 18 - 69), %86'sında CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm^3'den yüksekti, %84'ü erkekti, %27'si beyaz ırktan değildi, %4'ünde hepatit B ve/veya C virüs koenfeksiyonu ve %10'unda AIDS öyküsü mevcuttu, %20'sinde HIV-1 RNA 100.000 kopya/mL'den fazlaydı, %13'ü ABC/3TC almış ve %87'si FTC/TDF almıştı; bu karakteristikler tedavi gruplarında benzerdi.

DRIVE-AHEAD'de, 728 hasta randomize edilmiş ve doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) veya efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksilin (EFV/FTC/TDF) en az bir dozunu günde bir kez almıştır. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 31'di (aralık 18-70), %85'i erkekti, %52'si beyaz ırktan değildi, %3'ünde hepatit B veya C koenfeksiyonu ve %14'ünde AIDS öyküsü mevcuttu, %21'inde HIV-1 RNA > 100.000 kopya/mL ve %12'sinde CD4+ T hücre sayısı < 200 hücre /mm^3'dü; bu karakteristikler tedavi gruplarında benzerdi.

DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD'in 48. ve 96. haftalardaki sonuçları Tablo 4'de sunulmaktadır. Doravirine dayalı rejimler tüm demografik ve başlangıçtaki prognostik faktörlerde tutarlı etkinlik göstermiştir.

Tablo 4: Referans niteliğindeki çalışmalarda etkinlik yanıtı (<40 kopya/mL, Snapshot yaklaşımı)

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTIs (383)	**DRV + r + 2 NRTIs (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
48. Hafta	%83	%79	%84	%80
Fark (%95 GA)	%4,2 (-%1,4 - %9,7)		%4,1 (-%1,5 - %9,7)	
96. Hafta*	% 72 (N=379)	%64 (N=376)	%76 (N=364)	%73 (N=364)
Fark (%95 GA)	%7,6 (%1 - %14,2)		%3,3 (-%3,1 - %9,6)	
Başlangıçtaki faktörlere göre 48. haftadaki sonuç (<40 kopya/mL)				
HIV-1 RNA kopya/mL				
≤ 100.000	256/285 (%90)	248/282 (%88)	251/277 (%91)	234/258 (%91)
> 100.000	63/79 (%80)	54/72 (%75)	54/69 (%78)	56/73 (%77)

CD4 sayısı, hücre/mikrolitre				
≤ 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)
Mevcut NRTİ tedavisi				
TDF/FTC	276/316 (%87)	267/312 (%86)	NA	
ABC/3TC	43/48 (%90)	36/43 (%84)		
Viral alt tip				
B	222/254 (%87)	219/255 (%86)	194/222 (%87)	199/226 (%88)
B dışı	97/110 (%88)	84/100 (%84)	109/122 (%89)	91/105 (%87)
Başlangıca göre ortalama CD4 değişimi				
48. Hafta	193	186	198	188
96. Hafta	224	207	238	223

*96. Haftada, HIV-1 RNA verisi eksik olan belirli hastalar analize alınmamıştır.

P007 antiretroviral tedavi deneyimi olmayan HIV-1 enfeksiyonlu yetişkin hastalarda (n=340) yürütülen bir Faz 2b çalışmaydı. I. Bölümde, hastalar her biri FTC/TDF ile kombine olarak doravirin veya EFV'nin 4 dozundan birini almak üzere randomize edilmiştir. 24. haftadan sonra, doravirin almak üzere randomize edilen tüm hastalar doravirin 100 mg'ye geçirilmiş (veya ona devam etmiştir). II. Bölümde ilave hastalar her biri FTC/TDF ile kombine olarak doravirin 100 mg veya EFV almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın her iki bölümünde, doravirin ve EFV körlenmiş tedavi olarak, FTC/TDF ise açık etiketli olarak uygulanmıştır.

Tablo 5: 24. Haftadaki etkinlik yanıtı (Snapshot yaklaşımı)

	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 kopya/mL	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Tedavi farkları † **(%95 GA)** ††	16 (-4 - 34)	10 (-10 - 29)	6,6 (-13 - 26)	16 (-3 - 34)	
Başlangıca göre ortalama CD4 değişimi (hücre/mm^3) **	154	113	134	141	121

† Pozitif bir değer efavirenze kıyasla doravirin lehinedir.

†† %95 GA'lar Miettinen- Nurminen yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve her bir sınıfın

büyüklüğüyle orantılı ağırlık verilmiştir (taramadaki HBV-1 RNA > 100.000 kopya/mL veya ≤ 100.000 kopya/mL).

** Eksik verileri tamamlama yaklaşımı: Gözlenen Başarısızlık (OF) yaklaşımı. Kendilerine atanan tedaviyi etkinlik yokluğu nedeniyle bırakan hastalarda başlangıçtaki CD4 hücre sayısı ileri taşınmıştır.

Not: Hem doravirin hem de efavirenz, emtrisitabin/tenofovir disoproksil (FTC/TDF) ile birlikte uygulanmıştır.

Virolojik supresyona ulaşmış yetişkin hastalar
İki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ile kombine olarak ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş bir Pİ veya kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir veya bir NNRTİ içeren bir başlangıç rejiminden DOR/3TC/TDF'ye geçişin etkinliği virolojik supresyona ulaşmış HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlerde yürütülen bir randomize, açık etiketli çalışmada (DRIVE-SHIFT) değerlendirilmiştir. Çalışmaya girişten önce hastaların başlangıç rejimleriyle en az 6 ay süreyle virolojik supresyon yaşamış olmaları (HIV-1 RNA <40 kopya/mL), virolojik başarısızlık öyküsünün bulunmaması ve doravirin, lamivudin ve tenofovire direnç gelişmesine yol açan RT substitüsyonlarının yokluğunun belgelenmiş olması zorunluydu (bkz. Direnç bölümü). Hastalar başlangıçta DOR/3TC/TDF'ye geçmek [N=447, Erken Geçiş Grubu (EGG)] veya 24. haftaya kadar başlangıç rejimlerine devam etmek ve o haftada DOR/3TC/TDF'ye [N=223, Geç Geçiş Grubu (GGG)] geçmek üzere randomize edilmiştir. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 43'tü, %16'sı kadındı ve %24'ü beyaz ırktan değildi.

DRIVE-SHIFT çalışmasında, 24. haftada başlangıç rejimine devam edilmesine kıyasla DOR/3TC/TDF'ye erken geçişin 48. haftada daha geride olmadığı, HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan hastaların oranıyla yapılan değerlendirmeyle gösterilmiştir. Tedavi sonuçları Tablo 6'da gösterilmektedir. Her bir tedavi grubunda çalışmanın 24. haftasında yapılan karşılaştırmada tutarlı sonuçlar görülmüştür.

Tablo 6: DRIVE-SHIFT çalışmasında etkinlik yanıtı (Snapshot yaklaşımı)

	DOR/3TC/TDF	**Başlangıç**
	Günde bir kez EEG	**Rejimi GGG**
	48. Hafta	**24. Hafta**
Sonuç	**N=447**	**N=223**
HIV-1 RNA < 40 kopya/mL	%90	%93
EGG eksi GGG, Fark (%95 GA)*	-%3,6 (-%8 - %0,90)	
Alınan Başlangıç Rejimine göre HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan Hastaların Oranı (%)		
Ritonavir veya Kobisistat ile güçlendirilmiş Pİ	280/316 (%89)	145/156 (%93)
Kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir	23/25 (%92)	11/12 (%92)

NNRTİ	98/106 (%92)	52/55 (%95)
Başlangıçtaki CD4+ T Hücre Sayısına (hücre/mm^3) göre HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan Hastaların Oranı (%)		
< 200 hücre/mm^3	10/13 (%77)	3/4 (%75)
≥ 200 hücre/mm^3	384/426 (%90)	202/216 (%94)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopya/mL[†]	%3	%4
Zaman Penceresinde Virolojik Verileri Olmayan Hastalar	%8	%3
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmadan çıkarılanlar[‡]	%3	0
Diğer nedenlerle çalışmadan ayrılanlar[§]	%4	%3
Çalışmaya devam eden ancak zaman penceresinde verileri eksik olan hastalar	0	0

* Tedavi farkına ait %95 GA, hastanın sınıfına göre düzeltme yapılan Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

[†] Çalışma tedaviyi veya çalışmayı EEG için 48. haftadan önce veya GGG için 24. haftadan önce etkinlik yokluğu veya etkinlik kaybı nedeniyle bırakan hastaları ve EEG için 48. hafta penceresinde ve GGG için 24. hafta penceresinde HIV-1 RNA ≥40 kopya/mL olan hastaları içerir.

[‡] Advers olay (AO) veya ölüm nedeniyle ayrılan hastaları içerir (eğer bu durum tanımlanan zaman penceresinde tedavi döneminde hiçbir virolojik veri elde edilmemesine yol açmışsa).

[§] Diğer nedenler şunlardır: takibe gelmemek, çalışma tedavisine bağlı kalmamak, hekim kararı, protokolden sapma, hastanın ayrılması.

Başlangıç rejimi = ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş Pİ (spesifik olarak atazanavir, darunavir veya lopinavir) veya kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir veya NNRTİ (spesifik olarak efavirenz, nevirapin veya rilpivirin); bunların her biri iki NRTİ ile birlikte uygulanır.

Advers olaylar nedeniyle ayrılma

Tedavi deneyimi olmayan hastalarda yürütülen iki çalışmanın verilerinin birleştirildiği bir toplu analizde (P007 ve DRIVE-AHEAD), kombine EFV tedavi grubuna (%6,1) (tedavi farkı -%3,4, p değeri 0,012) kıyasla kombine doravirin (100 mg) tedavi gruplarında (%2,8) 48. hafta itibariyle bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakan hasta oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Doravirinin etkililiği, lamivudin ve tenofovir disoproksil ile kombinasyon halinde (DOR/3TC/TDF), HIV-1 ile enfekte 12 ila 18 yaş altı pediyatrik hastalarda açık etiketli, tek kollu bir çalışmada (IMPAACT 2014 (Protokol 027)) değerlendirilmiştir.

Başlangıçta, gönüllülerin medyan yaşı 15 (aralık: 12 ila 17), %58'i kadın, %78'i Asyalı ve %22'si Siyahi idi ve medyan CD4+ T-hücresi sayısı mm^3 başına 713 hücreydi (aralık: 84 ila 1.397). DOR/3TC/TDF'ye geçildikten sonra, virolojik olarak baskılanmış gönüllülerin %95'i (41/43) 24. haftada baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) olarak kalmıştır ve 48. haftada %93'ü (40/43) baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL)olarak kalmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda doravirin ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını gönderme zorunluluğunu ertelemiştir. Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Doravirinin farmakokinetiği sağlıklı kişilerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda çalışılmıştır. Doravirinin farmakokinetiği sağlıklı kişilerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda benzerdir. Kararlı duruma genellikle günde bir kez dozajın 2.gününde ulaşılmış ve EAA_{0-24}, C_{maks} ve C_{24} için birikim oranları 1.2- 1.4 arasında bulunmuştur. Yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, HIV-1 enfeksiyonlu hastalara günde bir kez 100 mg doravirin uygulandıktan sonra doravirinin kararlı durum farmakokinetiği aşağıda sunulmaktadır.

Parametre GM (%CV)	EAA_{0-24} mikrogram.saat/mL	C_{maks} mikrogram/mL	C_{24} mikrogram/mL
Doravirin Günde bir kez 100 mg	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: Geometrik ortalama, %CV: Geometrik varyasyon katsayısı			

Oral dozajdan sonra zirve plazma konsantrasyonlarına dozajın ardından 2 saatte ulaşılır. Doravirinin hesaplanan mutlak biyoyararlanımı 100 mg tablet için yaklaşık %64'dür.

Gıdaların oral emilime etkisi

Tek bir doravirin tabletinin sağlıklı gönüllülere yüksek oranda yağ içeren bir öğünle uygulanması doravirinin EAA ve C_{24} değerlerinde sırasıyla %16 ve %36 artışa yol açarken C_{maks} anlamlı düzeyde etkilenmemiştir.

Dağılım:
Bir intravenöz mikrodozun uygulanmasına dayanarak, doravirinin dağılım hacmi 60,5 L'dir. Doravirin plazma proteinlerine yaklaşık %76 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
İn vitro verilere göre doravirin esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:
Doravirinin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 15 saattir. Doravirin esas olarak CYP3A4 aracılı oksidatif metabolizma yoluyla elimine edilir. Değişmemiş tıbbi ürünün safrayla atılımı doravirinin eliminasyonuna katkıda bulunabilir fakat bu eliminasyon yolunun önemli olması beklenmemektedir. Değişmemiş tıbbi ürünün idrarla atılımı çok azdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Doravirine maruziyet artışları, çoklu doz uygulaması için 30 ila 240 mg ve tek doz uygulaması için 6 ila 240 mg doz aralığında dozla orantılı olarak daha azdır. Bu muhtemelen doravirinin düşük çözünürlüğü ile ilişkilidir. Doravirin farmakokinetiği tekrarlanan dozlardan (zamandan bağımsız) etkilenmez.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik

Böbrek yetmezliği
Doravirinin böbrekler yoluyla atılımı çok azdır. Ağır böbrek bozukluğu olan 8 hastanın böbrek bozukluğu olmayan 8 hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada, doravirinin tekli doz maruz kalımı ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda %31 daha yüksek bulunmuştur. Kreatinin klerensi (CrCl) 17 - 317 mL/dak arasında olan hastaları içeren bir popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonu doravirinin farmakokinetiği üzerinde klinik yönden önemli bir etki göstermemiştir. Hafif, orta veya ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Doravirin son evre böbrek hastalığı olan hastalarda veya diyalize giren hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği
Doravirin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve atılır. Orta derecede karaciğer yetmezliği (özellikle artmış ansefalopati ve asites skorları nedeniyle Child-Pugh sınıf B olarak sınıflanmıştır) olan 8 hastanın karaciğer yetmezliği olan 8 gönüllüyle karşılaştırıldığı bir çalışmada doravirinin farmakokinetiğinde klinik yönden önemli fark saptanmamıştır. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Doravirin ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıf C) çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon
Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil uygulamasını takiben ortalama doravirin maruziyetleri, yetişkinlere göre IMPAACT 2014 (Protokol 027)'te doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil alan 12 ila 18 yaş altı ve en az 35 kg ağırlığındaki 54 pediyatrik hastada benzerdi (Tablo 7).

Tablo 7: 12 ila 18 yaş arası ve en az 35 kg ağırlığındaki HIV ile enfekte pediyatrik hastalarda doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil uygulamasını takiben doravirin için kararlı durum farmakokinetiği

Parametre*	Doravirin†

EAA_{0-24} (mikrogram•saat/mL)	16,4 (24)
C_{maks} (mikrogram/mL)	1,03 (16)
C_{24} (mikrogram/mL)	0,379 (42)
*Geometrik ortalama olarak sunulmuştur (%CV: geometric varyasyon katsayısı) †Popülasyon PK analizinden (n=54) Kısaltmalar: EAA=zaman konsantrasyon eğrisi altında kalan alan; C_{maks}=maksimum konsantrasyon; C_{24}= 24 saatteki konsantrasyon	

Yaşlılar
Bir Faz 1 çalışmada veya bir popülasyon farmakokinetik analizinde, 65 yaş ve üzeri sınırlı sayıda hasta dahil edilmiş olmasına karşın (n=36), en az 65 yaşında olan hastalar ile 65 yaşın altındaki hastalar arasında doravirinin farmakokinetiği yönünden önemli klinik farklar saptanmamıştır. Doz ayarlaması gerekmez.

Cinsiyet
Doravirin için erkekler ve kadınlar arasında farmakokinetik özellikler bakımından önemli klinik farklar tespit edilmemiştir.

Irk
Sağlıklı gönüllülerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda doravirin ile yürütülen bir popülasyon farmakokinetik analizinde farmakokinetik özelliklerde klinik yönden önemli ırksal farklar saptanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi
Oral yolla uygulanan doravirin ile üreme çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda, önerilen insan dozunda (ÖİD) insanlardaki maruz kalımdan yaklaşık 9 kat (sıçanlar) ve 8 kat (tavşanlar) daha yüksek maruz kalımlarda gerçekleştirilmiş ve embriyo-fetus (sıçanlar ve tavşanlar) veya doğum öncesi/sonrası (sıçanlar) gelişim üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır. Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen çalışmalar doravirinin plasenta yoluyla fetusa geçtiğini ve gestasyonun 20.gününde fetal plazma konsantrasyonlarının annedeki konsantrasyonların %40 (tavşanlar) ve %52 (sıçanlar) kadarı olduğu gözlenmiştir.

Oral uygulamadan sonra doravirin emziren sıçanların sütüne geçmiş ve sütteki konsantrasyonların annenin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 1,5 katı olduğu belirlenmiştir.

Karsinogenez
Farelerde ve sıçanlarda doravirin ile yürütülen uzun dönemli oral karsinojenite çalışmaları, önerilen insan dozunda insanlardaki maruz kalımlarının 6 katına (fareler) ve 7 katına (sıçanlar) kadar olan tahmini maruz kalımlarda karsinojenik potansiyele dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Mutagenez

Bir dizi *in vitro* veya *in vivo* analizde doravirin genotoksik bulunmamıştır.

Fertilitenin bozulması
Önerilen insan dozunda insanlardaki maruz kalımın 7 katına kadar maruz kalımlarda sıçanlara uygulandığında doravirin fertilite, çiftleşme performansı veya erken embriyo gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Kroskarmeloz sodyum (E468)
Hipromelloz asetat süksinat
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Magnezyum stearat (E470b)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Susuz kolloidal silika (E551)

Film kaplama
Karnauba mumu (E903)
Hipromelloz (E464)
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (E1518)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlacı orijinal şişede saklayın ve nemden korumak için şişeyi sıkıca kapatılmış biçimde saklayın. Nem gidericiyi şişeden çıkarmayın. 30°C'nin altında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu çocukların açamayacağı tipte propilen kapaklı, yüksek dansiteli polietilen (HDPE) bir şişe içerir; ambalajda silika jel nem gidericiler mevcuttur.

30 film kaplı tablet içeren 1 şişelik ambalajda bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0 212) 336 10 00
Faks: (0 212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2022/468

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

26.11.2024