I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pifeltro 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna (*doravirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 222 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, ovālas formas tablete, kuras izmēri ir 19 mm x 9,50 mm, ar korporatīvā logotipa un "700" iespiedumu vienā pusē un gludu otro pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pifeltro ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, lai ārstētu pieaugušos un pusaudžus no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg, ar cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV-1) infekciju bez iepriekš vai pašlaik pierādītas rezistences pret nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas līdzekļiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir viena 100 mg tablete iekšķīgi vienreiz dienā ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Devas pielāgošana
Ja Pifeltro lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, pa vienai Pifeltro 100 mg tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Doravirīna lietošana vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem nav vērtēta, taču paredzams, ka doravirīna koncentrācija samazināsies. Ja no vienlaicīgas lietošanas ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, dabrafenibs, lesinurads, bosentāns, tioridazīns, nafcilīns, modafinils, etiltelotristats) nevar izvairīties, pa vienai Pifeltro 100 mg tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).

Aizmirsta deva
Ja pacients aizmirsis vienu Pifeltro devu un kopš ierastā lietošanas laika pagājis mazāk par 12 stundām, pacientam jālieto Pifeltro, tiklīdz iespējams, un tad jāatsāk lietot zāles pēc ierastā grafika. Ja pacients nokavējis vienas Pifeltro devas lietošanu par vairāk nekā 12 stundām, pacients nedrīkst lietot aizmirsto devu, bet tā vietā jālieto nākamā deva ierastajā plānotajā laikā. Pacients nedrīkst lietot uzreiz 2 devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem cilvēkiem doravirīna deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem doravirīna deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem doravirīna deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielināsies doravirīna kopējā ekspozīcija, tāpēc, doravirīnu lietojot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pifeltro drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pifeltro jālieto iekšķīgi vienreiz dienā ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, un tablete jānorij vesela (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kuras ir spēcīgi citohroma P450 CYP3A enzīma inducētāji, ir kontrindicēta, jo tādā gadījumā paredzama būtiski zemāka doravirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt Pifeltro efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Pie tādām zālēm pieskaitāmas šādas zāles, bet ne tikai:

- karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- rifampicīns, rifapentīns;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*);
- mitotāns;
- enzalutamīds;
- lumakaftors.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

NNRTI substitūcijas un doravirīna lietošana

Doravirīns nav vērtēts pacientiem, kuriem jebkāda iepriekšēja pretretrovīrusu terapija ir bijusi virusoloģiski neveiksmīga. Ar NNRTI saistītas mutācijas atlases laikā 2.b/3. fāzes pētījumos bija daļa no neiekļaušanas kritērijiem. No dažādām ar NNRTI saistītām substitūcijām iegūtas samazinātas

jutības robežvērtības, kas būtu saistītas ar samazinātu klīnisko efektivitāti, nav noteiktas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav pietiekamu klīnisko pierādījumu, kas atbalsta doravirīna lietošanu pacientiem ar HIV-1 infekciju ar pierādītu rezistenci pret NNRTI grupas līdzekļiem.

Smagas ādas nevēlamas blakusparādības (*severe cutaneous adverse reactions*; *SCARs*)

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*SCARs*), tai skaitā, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDžS)/toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), lietojot doravirīnu saturošas shēmas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jākontrolē, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, doravirīnu saturošu shēmu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana. Rūpīgi jāuzrauga pacienta klīniskais stāvoklis un jāuzsāk piemērota ārstēšana. Ja pacientam doravirīnu saturošas shēmas lietošanas laikā ir attīstījusies nopietna reakcija, piemēram, TEN, ārstēšanu ar doravirīnu saturošām shēmām nedrīkst atsākt.

Lietošana kopā ar CYP3A inducētājiem

Jāievēro piesardzība, parakstot doravirīnu kopā ar zālēm, kuras var samazināt doravirīna kopējo ekspozīciju (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

Ziņots par imunitātes reaktivācijas sindromu pacientiem, kuri saņēmuši kombinētu pretretrovīrusu terapiju. Kombinētās pretretrovīrusu terapijas sākumā pacientiem, kuru imūnsistēma reaģē, var rasties iekaisuma reakcija pret latentām vai reziduālām oportūnistiskajām infekcijām (piemēram, *Mycobacterium avium* infekcija, citomegalovīruss, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PCP) vai tuberkuloze), kuru dēļ var būt nepieciešama tālāka izvērtēšana un ārstēšana.

Imūnās sistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību, autoimūnu hepatītu, polimiozītu un Gijēna-Barē sindromu), tomēr laiks līdz to sākumam ir mainīgāks, un tie var rasties arī daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma.

Laktoze

Šīs tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz doravirīnu

Doravirīna metabolismu pamatā nodrošina CYP3A, un ir paredzams, ka zāles, kuras inducē vai inhibē CYP3A, ietekmēs doravirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Doravirīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir spēcīgi CYP3A enzīma inducētāji, jo tādā gadījumā paredzama būtiski zemāka doravirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt doravirīna efektivitāti (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Lietojot doravirīnu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju rifabutīnu, samazinājās doravirīna koncentrācija (skat. 1. tabulu). Lietojot doravirīnu vienlaicīgi ar rifabutīnu, doravirīna deva ir jāpalielina līdz 100 mg divreiz dienā (devas ir jālieto ar apmēram 12 stundu starplaiku) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Doravirīna lietošana vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem nav vērtēta, taču ir paredzama doravirīna koncentrācijas samazināšanās. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, dabrafenibu, lesinuradu, bosentānu, tioridazīnu, nafcilīnu,

modafinilu, etiltelotristatu) nevar izvairīties, doravirīna deva ir jāpalielina līdz 100 mg divreiz dienā (devas ir jālieto ar apmēram 12 stundu starplaiku) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja doravirīnu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir CYP3A inhibitori, var būt paaugstināta doravirīna koncentrācija plazmā. Taču, doravirīnu lietojot vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

Doravirīna ietekme uz citām zālēm

Maz ticams, ka doravirīns devā 100 mg vienreiz dienā varētu klīniski nozīmīgi ietekmēt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuru uzsūkšanās un/vai eliminācija ir atkarīga no transporta olbaltumvielām vai kuras metabolizē CYP enzīmi.

Taču, lietojot doravirīnu vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A substrātu midazolāmu, par 18 % samazinājās midazolāma kopējā iedarbība, kas liecina, ka doravirīns varētu būt vājš CYP3A inducētājs. Tādēļ, lietojot doravirīnu vienlaikus ar zālēm, kas ir jutīgi CYP3A substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, takrolimu un sirolimu), jāievēro piesardzība.

Mijiedarbības tabula

1. tabulā parādīta informācija par pierādīto un citāda veida iespējamu doravirīna mijiedarbību ar citām zālēm, taču informācija nav visaptveroša (pieaugums apzīmēts ar ↑, samazinājums apzīmēts ar ↓, bet izmaiņu neesamība apzīmēta ar ↔).

1. tabula. Doravirīna mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)***	**Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu**
Skābes daudzumu samazinoši līdzekļi		
Antacīdi (alumīnija un magnija hidroksīda suspensija iekšķīgai lietošanai) (20 ml SD doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 1,01 (0,92; 1,11) C_{max} 0,86 (0,74; 1,01) C_{24} 1,03 (0,94; 1,12)	Deva nav jāpielāgo.
Pantoprazols (40 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↓ doravirīns AUC 0,83 (0,76; 0,91) C_{max} 0,88 (0,76; 1,01) C_{24} 0,84 (0,77; 0,92)	Deva nav jāpielāgo.
Omeprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori		
Lisinoprils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ lisinoprils	Deva nav jāpielāgo.
Antiandrogēni		
Enzalutamīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Antibiotikas		
Nafcilīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Pretdiabēta līdzekļi		
Metformīns (1 000 mg SD, doravirīns 100 mg QD)	↔ metformīns AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Deva nav jāpielāgo.
Kanagliflozīns Liraglutīds Sitagliptīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ kanagliflozīns ↔ liraglutīds ↔ sitagliptīns	Deva nav jāpielāgo.
Pretcaurejas līdzekļi		
Etiltelotristats	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Pretpodagras un urikozūriskie līdzekļi		
Lesinurads	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Pretmikobakteriālie līdzekļi		
Vienreizēja rifampicīna deva (600 mg SD, doravirīns 100 mg SD) Vairākas rifampicīna devas (600 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C_{24} 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirīns AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C_{24} 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta
Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Rifabutīns (300 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↓ doravirīns AUC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C_{24} 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A indukcija)	Ja doravirīnu lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, doravirīna deva ir jāpalielina līdz 100 mg divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku)
Pretaudzēju līdzekļi		

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Mitotāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Antipsihotiskie līdzekļi		
Tioridazīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (400 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↑ doravirīns AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A4 inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazems Verapamils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Cistiskās fibrozes ārstēšanā izmantotie līdzekļi		
Lumakaftors	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta
Endotelīna receptora antagonisti		
Bosentāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
Elbasvīrs + grazoprevīrs (50 mg elbasvīra QD + 200 mg grazoprevīra QD, doravirīns 100 mg QD)	↑ doravirīns AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A inhibīcija) ↔ elbasvīrs AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C_{24} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevīrs AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C_{24} 0,90 (0,83; 0,96)	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Ledipasvīrs + sofosbuvīrs (90 mg ledipasvīra SD + 400 mg sofosbuvīra SD, doravirīns 100 mg SD)	↑ doravirīns AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvīrs AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvīrs 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)	Deva nav jāpielāgo.
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Sofosbuvīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Daklatasvīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs un dasabuvīrs+/- ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija ritonavīra ietekmē)	Deva nav jāpielāgo.
Dasabuvīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Glekaprevīrs, pibrentasvīrs	Mijiedarbība nav pētīta Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Ribavirīns	Mijiedarbība nav pētīta Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Augu izcelsmes uztura bagātinātāji		
Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai		
Saplūšanas un iekļuves inhibitori		
Enfuvirtīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ enfuviritīds	Deva nav jāpielāgo.
Maraviroks	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ maraviroks	Deva nav jāpielāgo.
Proteāzes inhibitori		
Ar ritonavīru† pastiprināti PI (atazanavīrs, darunavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija) ↔ pastiprinātie PI	Deva nav jāpielāgo.
Ar kobicistatu pastiprināti PI (darunavīrs, atazanavīrs)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija) ↔ pastiprinātie PI	Deva nav jāpielāgo.
Integrāzes pavediena pārneses inhibitori		
Dolutegravīrs (50 mg QD, doravirīns 200 mg QD)	↔ doravirīns AUC 1,00 (0,89; 1,12) C_{max} 1,06 (0,88; 1,28) C_{24} 0,98 (0,88; 1,09) ↑ Dolutegravīrs AUC 1,36 (1,15; 1,62) C_{max} 1,43 (1,20; 1,71) C_{24} 1,27 (1,06; 1,53) (BCRP inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ raltegravīrs	Deva nav jāpielāgo.
Ar ritonavīru† pastiprināts elvitegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija) ↔ elvitegravīrs	Deva nav jāpielāgo.
Ar kobicistatu pastiprināts elvitegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija) ↔ elvitegravīrs	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Tenofovīra disoproksils (245 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78; 1,12)	Deva nav jāpielāgo.
Lamivudīns + tenofovīra disoproksils (300 mg lamivudīna SD + 245 mg tenofovīra disoproksila SD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C_{24} 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudīns AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovīrs AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Deva nav jāpielāgo.
Abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ abakavīrs	Deva nav jāpielāgo.
Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ emtricitabīns	Deva nav jāpielāgo.
Tenofovīra alafenamīds	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↔ tenofovīra alafenamīds	Deva nav jāpielāgo.
Imūnsupresanti		
Takrolims Sirolims	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↓ takrolims, sirolims (CYP3A indukcija)	Jākontrolē takrolima un sirolima koncentrācija asinīs, jo var būt nepieciešama šo līdzekļu devas pielāgošana.
Kināžu inhibitori		
Dabrafenibs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Opioīdu grupas pretsāpju līdzekļi		
Metadons individualizēta 20-200 mg deva QD, doravirīns 100 mg QD	↓ doravirīns AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C_{24} 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadons AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadons AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	Deva nav jāpielāgo.
Buprenorfīns Naloksons	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ buprenorfīns ↔ naloksons	Deva nav jāpielāgo.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi		
0,03 mg etinil o-estradiola/ 0,15 mg levonorgestrela SD, doravirīns 100 mg QD	↔ etinil o-estradiols AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrels AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Deva nav jāpielāgo.
Norgestimāts/etinil o-estradiols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ norgestimāts/etinil o-estradiols.	Deva nav jāpielāgo.
Farmakokinētiskie pastiprinātāji		
Ritonavīrs (100 mg BID, doravirīns 50 mg SD)	↑ doravirīns AUC 3,54 (3,04; 4,11) C_{max} 1,31 (1,17; 1,46) C_{24} 2,91 (2,33; 3,62) (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Psihostimulatori		
Modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pa vienai doravirīna tabletei jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).
Sedatīvie/ miega līdzekļi		
Midazolāms (2 mg SD, doravirīns 120 mg QD)	↓ midazolāms AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Deva nav jāpielāgo.
Statīni		

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrāciju, ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI)*	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu
Atorvastatīns (20 mg SD, doravirīns 100 mg QD)	↔ atorvastatīns AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Deva nav jāpielāgo.
Rosuvastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ rosuvastatīns ↔ simvastatīns	Deva nav jāpielāgo.
↑ = pieaugums, ↓ = samazinājums, ↔ = bez izmaiņām TI = ticamības intervāls; SD = vienreizēja deva (*Single Dose*); QD = vienreiz dienā (*quaque die*); BID = divreiz dienā (*bis in die*) *$AUC_{0-\infty}$ vienreizējai devai, AUC_{0-24} lietošanai vienreiz dienā. †Mijiedarbība vērtēta tikai ar ritonavīru.		

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par doravirīna lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai ir ierobežoti.

Ar pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu saistītu grūtniecības gadījumu reģistrs
Lai uzraudzītu ietekmi uz māti un augli gadījumos, kad pacientes grūtniecības laikā lietojušas pretretrovīrusu līdzekļus, ir izveidots ar pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu saistītu grūtniecības gadījumu reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt informāciju par pacientēm šajā reģistrā.

Doravirīna pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā no doravirīna lietošanas vēlams izvairīties.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doravirīns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par farmakodinamiku/ toksikoloģiju dzīvniekiem liecina, ka doravirīns izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai izvairītos no HIV pārnešanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par doravirīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par doravirīna kaitīgu ietekmi uz fertilitāti, kad kopējā ekspozīcija pārsniedza to, kāda vērojama cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pifeltro ir maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka doravirīna terapijas laikā ziņots par nogurumu, reiboni un miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

3. fāzes klīniskajos pētījumos ar doravirīnu + 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), visbiežāk ziņotās doravirīna nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (4 %) un galvassāpes (3 %).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, lietojot doravirīnu + 2 NRTI 3. fāzes klīniskajos pētījumos (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT un DRIVE AHEAD) un pēcreģistrācijas periodā, ir uzskaitītas tālāk pa orgānu sistēmu klasēm un pēc biežuma. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Ar kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem lietotu doravirīnu saistīto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Biežums	**Nevēlamās blakusparādības**
Infekcijas un infestācijas	
Reti	pustulozi izsitumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk	hipofosfatēmija
Reti	hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	patoloģiski sapņi, bezmiegs[1]
Retāk	nakts murgi, depresija[2], trauksme[3] uzbudināmība, apjukuma stāvoklis, pašnāvnieciskas domas
Reti	agresivitāte, halucinācijas, adaptācijas traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, somnambulisms
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	galvassāpes, reibonis, miegainība
Retāk	uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, parestēzija, hipertonija, nepietiekami kvalitatīvs miegs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	hipertensija
Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības	
Reti	aizdusa, mandeļu hipertrofija
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	
Bieži	slikta dūša, caureja, flatulence, vēdersāpes[4], vemšana
Retāk	aizcietējums, abdomināls diskomforts[5], uzpūsts vēders, dispepsija, mīksta vēdera izeja[6], kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumi[7]
Reti	rektāls tenesms
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	izsitumi[8]
Retāk	nieze
Reti	alerģisks dermatīts, rozācija
Nav zināms	toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	miaļģija, artralģija
Reti	skeleta un muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Reti	akūts nieru bojājums, nieru darbības traucējumi, nierakmeņi, nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	stiprs nogurums
Retāk	astēnija, savārgums

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Reti	sāpes krūškurvī, drebuļi, sāpes, slāpes
Izmeklējumi	
Bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis[9]
Retāk	paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, pazeminātс hemoglobīna līmenis
Reti	paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

[1]"bezmiegs" nozīmē miega trūkumu, primāru bezmiegu vai miega traucējumus

[2]depresija ietver: depresiju, nomāktu garastāvokli, depresijas slimību un persistējošus depresīvus traucējumus.

[3]trauksme ietver: trauksmi un ģeneralizētas trauksmes traucējumus.

[4]vēdersāpes ietver: vēdersāpes un sāpes vēdera augšdaļā.

[5]abdomināls diskomforts ietver: abdomināls diskomfortu un diskomfortu vēdera augšdaļā.

[6]mīksta vēdera izeja ietver: mīkstas fēces un patoloģiskas fēces.

[7]kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumi ietver: kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumus un biežu vēdera izeju.

[8]izsitumi ietver: izsitumus, makulārus izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus un nātreni.

[9]paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ietver: pārāk augstu alanīnaminotransferāzes līmeni vai aknu šūnu bojājumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas ādas nevēlamas blakusparādības (SCARs)

Saistībā ar doravirīnu saturošu shēmu lietošanu ir ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*SCARs*), piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi jeb TEN (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Doravirīna, kā doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila sastāvdaļas, drošums tika vērtēts 45 ar HIV-1 inficētiem pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem bija vīrusu supresija vai kuri iepriekš nebija ārstēti, līdz 48. nedēļai nemaskētā pētījumā (IMPAACT 2014 (protokols 027)). Drošuma profils pediatriskajiem pacientiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par iespējamiem akūtiem simptomiem un pazīmēm doravirīna pārdozēšanas gadījumā nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: J05AG06.

Darbības mehānisms

Doravirīns ir piridinona nenukleozīdu HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, un tas kavē HIV-1 replikāciju, nekonkurējoši inhibējot HIV-1 reverso transkriptāzi (RT). Doravirīns neinhibē cilvēka šūnu DNS α un ß polimerāzes vai mitohondriālās DNS γ polimerāzi.

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Doravirīna EC_{50} vērtība pret savvaļas tipa HIV-1 laboratorijas celmiem bija 12,0 ±4,4 nM, pārbaudot 100 % normāla cilvēka seruma klātbūtnē un izmantojot MT4-GFP ziņotājšūnas. Doravirīnam tika konstatēta pretvīrusu darbība pret plašu primāro HIV-1 izolātu paneli (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), un EC_{50} vērtības variēja no 1,2 nM līdz 10,0 nM.

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citām HIV pretvīrusu zālēm

Doravirīna pretvīrusu darbība nebija antagonistiska, kombinējot ar NNRTI delavirdīnu, efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu vai rilpivirīnu; NRTI abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīra disoproksilu vai zidovudīnu; PI darunavīru vai indinavīru; saplūšanas inhibitoru enfuvirtīdu; CCR5 koreceptora antagonistu maraviroku vai integrāzes ķēdes pārneses inhibitoru raltegravīru.

Rezistence

Šūnu kultūrā
Šūnu kultūrās notika pret doravirīnu rezistentu celmu selekcija, sākot ar dažādas izcelsmes un apakštipu savvaļas tipa HIV-1, kā arī pret NNRTI rezistenta HIV-1 selekcija. Novērotās radušās RT aminoskābju substitūcijas bija, piemēram, šādas: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L un Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L un Y318F substitūcijas 3,4 līdz 70 reizes samazināja jutību pret doravirīnu. Y318F kombinācijā ar V106A, V106M, V108I vai F227C radīja lielāku jutības samazināšanos pret doravirīnu nekā tikai Y318F, kas 10 reizes samazināja jutību pret doravirīnu. *In vitro* pētījumā nenotika bieži izplatītu mutāciju, kas saistītas ar rezistenci pret NNRTI (K103N, Y181C), selekcija. V106A (kas bija saistīta ar 19-kārtīgām izmaiņām) parādījās kā sākotnēja substitūcija B vīrusu apakštipā, bet V106A vai M - A un C vīrusu apakštipā. Vēlāk papildus V106 substitūcijai radās F227(L/C/V) vai L234I (dubultas mutācijas bija saistītas ar > 100-kārtīgām izmaiņām).

Klīniskajos pētījumos
Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti
III fāzes klīniskajos pētījumos DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD tika iekļauti iepriekš neārstēti pacienti (n = 747), un daži no pacientu izslēgšanas kritērijiem bija šādas NNRTI substitūcijas: 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.

Rezistences analīžu apakšgrupā (pētāmās personas, kurām HIV-1 RNS kopiju skaits viroloģiskas neveiksmes laikā vai dalības pētījumā priekšlaicīgas pārtraukšanas laikā bija lielāks par 400 kopijām/ml un kurām bija pieejami dati par rezistenci) tika novērota zemāk norādītā rezistence *de novo*.

3. tabula. Rezistences rašanās līdz 96. nedēļai protokolā definētās viroloģiskās neveiksmes populācijā + agrīni pētījumu priekšlaicīgi pārtaukušo populācijā

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Veiksmīgs genotips, n	15	18	32	33
Genotipiska rezistence				
DOR vai kontrole (DRV vai EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI bāzes terapija	2**	0	6	5
Tikai M184I/V	2	0	4	4
Tikai K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI DOR grupā: FTC/TDF (333) vai ABC/3TC (50); NRTI DRV+r grupā: FTC/TDF (335) vai ABC/3TC (48)
**Pētījuma dalībnieki saņēma FTC/TDF.
ABC= abakavīrs; FTC= emtricitabīns; DRV=darunavīrs; r=ritonavīrs.

Ar doravirīnu saistītās RT rezistences substitūcijas ietvēra vienu vai vairākas no šādām substitūcijām: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R un Y318Y/F.

Pieaugušie ar vīrusu supresiju
Pētījumā DRIVE-SHIFT bija iekļauti pacienti ar vīrusu supresiju (n = 670), kam anamnēzē nebija nesekmīgas ārstēšanas (skatīt tālāk, "Klīniskā pieredze"). Pacientu, kuriem tika aizstāta shēma uz PI vai INI bāzes, iekļaušanas kritēriju vidū bija pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas dokumentēts novērojums, ka nav genotipiskas rezistences pret doravirīnu, lamivudīnu un tenofovīru. NNRTI izslēdzošās substitūcijas ir aprakstītas iepriekš (pētījumos DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD), izņemot RT K103N, G190A un Y181C substitūcijas (tās tika apstiprinātas pētījumā DRIVE-SHIFT). Attiecībā uz pacientiem, kam tika nomainīta shēma uz NNRTI bāzes, netika pieprasīts pirms terapijas noteikt ar rezistenci saistītu genotipu klātbūtni.

Klīniskajā pētījumā DRIVE-SHIFT nevienam pacientam DOR, 3TC vai TDF lietošanas laikā nebija attīstījusies genotipiska vai fenotipiska rezistence pret DOR, 3TC vai TDF pēc pirmajām 48 nedēļām (tūlītēja pāreja, n = 447) vai 24 nedēļām (vēlīna pāreja, n = 209). Vienam pacientam terapijas sākumshēmas izmantošanas laikā bija attīstījusies RT M184M/I mutācija un fenotipiska rezistence pret 3TC un FTC. Nevienam no 24 pacientiem (11 tūlītējās pārejas grupā un 13 vēlīnās pārejas grupā), kuriem jau pētījuma sākumā bija NNRTI (RT K103N, G190A vai Y181C) mutācijas, līdz 48. nedēļai vai terapijas pārtraukšanai netika novērotas viroloģiskas neveiksmes.

Pediatriskas pētamās personas
Klīniskajā pētījumā IMPAACT 2014 (protokols 027) neviena no pētāmajām personām ar vīrusu supresiju pētījuma sākumā neatbilda kritērijiem rezistences analizēšanai. Viena iepriekš neārstēta pētāmā persona, kas atbilda protokolā definētajiem viroloģiskas neveiksmes kritērijiem (definēta kā 2 secīgu plazmas HIV-1 RNS testu rezultāti ≥200 kopijas/ml 24. nedēļā vai pēc tam), tika vērtēta, lai atklātu rezistences veidošanos; genotipiska vai fenotipiska rezistence pret doravirīnu netika konstatēta.

Krustotā rezistence

Doravirīns ir novērtēts ierobežotam skaitam pacientu ar NNRTI rezistenci (K103N n = 7, G190A n = 1); visiem pacientiem 48. nedēļā bija vīrusa supresija līdz < 40 kopijām/ml. Robežvērtība, kas liecinātu par dažādu, ar klīniskā iedarbīguma samazināšanos saistītu NNRTI substitūciju izraisīto jutības samazināšanos, nav noteikta.

HIV-1 laboratorijas celmiem, kuriem ir bieži sastopamas ar NNRTI saistītas mutācijas K103N, Y181C vai K103N/Y181C RT substitūcijas, ir mazāk nekā 3 reizes mazāka jutība pret doravirīnu salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu, vērtējot 100 % normāla cilvēka seruma klātbūtnē. Pētījumos *in*

vitro doravirīns klīniski nozīmīgā koncentrācijā spēja nomākt šādas ar NNRTI saistītas substitūcijas: K103N, Y181C un G190A.

Jutīgumu pret doravirīnu 10% fetālā liellopu seruma klātbūtnē vērtēja 96 dažādiem klīniskajiem izolātiem, kas saturēja ar NNRTI saistītas mutācijas. Klīniskie izolāti ar Y188L substitūciju vai V106 substitūcijām kombinācijā ar A98G, H221Y, P225H, F227C vai Y318F uzrādīja vairāk nekā 100 reižu mazāku jutību pret doravirīnu. Citas pierādītās ar NNRTI saistītās substitūcijas noteica 5-10 reižu izmaiņas (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Jutīguma samazināšanās 5-10 reizes klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Ārstēšanas rezultātā radušās ar rezistenci pret doravirīnu saistītās substitūcijas var būt par iemeslu arī krustotajai rezistencei pret efavirenzu, rilpivirīnu, nevirapīnu un etravirīnu. No 8 pētāmajām personām, kurām pivotālajos pētījumos izveidojās augsta līmeņa rezistence pret doravirīnu, 6 bija fenotipiska rezistence pret EFV un nevirapīnu, 3 - pret rilpivirīnu, bet 3 bija daļēja rezistence pret etravirīnu, pamatojoties uz *Monogram Phenosense* testa rezultātiem.

Klīniskā pieredze

Iepriekš neārstētas pieaugušas pētāmās personas
Doravirīna efektivitāte ir balstīta uz 96. nedēļas datu analīzi no diviem randomizētiem, daudzcentru, dubultmaskētiem, aktīvi kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem (DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD), kuros piedalījās pretretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušas pētāmās personas ar HIV-1 infekciju (n = 1494). Skatīt sadaļu par rezistenci, kurā minētas NNRTI substitūcijas, kas bija daļa no neiekļaušanas kritērijiem.

Pētījumā DRIVE-FORWARD tika randomizētas 766 pētāmās personas, kuras saņēma vismaz 1 devu doravirīna 100 mg vai darunavīra + ritonavīra 800+100 mg vienreiz dienā; abas terapijas lietoja kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (FTC/TDF) vai abakavīru/lamivudīnu (ABC/3TC), ko izvēlējās pētnieks. Pētījumu sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 33 gadi (diapazons 18-69 gadi), 86 % $CD4^+$ T šūnu skaits bija lielāks par 200 šūnām/mm^3; 84 % bija vīrieši, 27 % bija citas rases, ne baltās, pārstāvji, 4 % bija vienlaicīga B vai C hepatīta vīrusa infekcija, 10 % anamnēzē bija AIDS, 20 % HIV-1 RNS līmenis pārsniedza 100 000 kopiju/ml, 13 % saņēma ABC/3TC, bet 87 % saņēma FTC/TDF; šie raksturlielumi visās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Pētījumā DRIVE-AHEAD randomizēja 728 pētāmās personas, un tās saņēma vismaz vienu doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) devu vai vismaz vienu efavirzenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila (EFV/FTC/TDF) devu vienreiz dienā. Pētījumu sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 31 gads (diapazons 18--70 gadi), 85 % bija vīrieši, 52 % bija citas rases, ne baltās, pārstāvji, 3 % bija vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija, 14 % anamnēzē bija AIDS, 21 % HIV-1 RNS līmenis bija ≥ 100 000 kopiju/ml, un 12 % $CD4^+$ T šūnu skaits bija < 200 šūnu/mm^3; šie raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

48. un 96. nedēļas rezultāti pētījumos DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD ir parādīti 4. tabulā. Uz doravirīnu balstītas shēmas uzrādīja konsekventu efektivitāti neatkarīgi no demogrāfiskajiem rādītājiem un sākotnējiem prognostiskajiem faktoriem.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošā atbildes reakcija (<40 kopijas ml, *Snapshot* pieeja) pivotālos pētījumos

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTI (383)	**DRV + r + 2 NRTI (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
48. nedēļa	83 %	79 %	84 %	80 %
Atšķirība (95 % TI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96. nedēļa*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Atšķirība (95 % TI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Iznākums 48. nedēļā (<40 kopijas/ml) atkarībā no faktoriem pētījuma sākumā				
HIV-1 RNS kopijas/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 skaits , šūnas/µl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI fona terapija				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Vīrusa apakštips				
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 %)
Vidējā CD4 skaita izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo				
48. nedēļa	193	186	198	188
96. nedēļa	224	207	238	223

*96. nedēļā atsevišķas pētāmās personas, kurām nebija HIV-1 RNS tika izslēgtas no analīzes.

P007 bija 2.b fāzes pētījums, kurā piedalījās pretretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušas pieaugušas pētāmās personas ar HIV-1 infekciju (n = 340).
Pirmajā daļā pētāmās personas randomizēja, lai tās saņemtu vienu no 4 doravirīna vai EFV devām, abus šos līdzekļus lietojot kombinācijā ar FTC/TDF. Pēc 24. nedēļas visas doravirīna saņemšanai randomizētās pētāmās personas sāka (vai turpināja) lietot doravirīnu 100 mg devā. Otrajā daļā randomizēja papildu pētāmās personas, kuras saņēma vai nu 100 mg, vai EFV, abus šos līdzekļus lietojot kombinācijā ar FTC/TDF. Abās šā pētījuma daļās doravirīnu un EFV lietoja kā maskētu terapiju, savukārt FTC/TDF lietošana bija atklāta.

5. tabula. Efektivitātes atbildreakcija 24. nedēļā (*Snapshot* pieeja)

	Doravirīns 25 mg (N=40) n (%)	Doravirīns 50 mg (N=43) n (%)	Doravirīns 100 mg (N=42) n (%)	Doravirīns 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenzs 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNS < 40 kopijas/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Atšķirība starp terapijas grupām[†] (95 % TI) [††]	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Vidējā CD4 šūnu skaita izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo (šūnas/mm^3) [**]	154	113	134	141	121

[†]Pozitīva vērtība liecina par doravirīna pārākumu pār efavirenzu.
[††] 95 % TI tika aprēķināti, izmantojot *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar svaru, kas proporcionāls katras grupas izmēram (atlases laikā HBV-1 RNS > 100 000 kopijas/ml vai ≤ 100 000 kopijas/ml)
[**]Pieeja rīcībai ar trūkstošiem datiem: novērotās neveiksmes (*OF*, *observed failure*) pieeja. Pacientiem, kuri nozīmētās terapijas lietošanu pārtrauca efektivitātes trūkuma dēļ, sākotnējais CD4 šūnu skaits tika pārcelts uz priekšu.
Piezīme: gan doravirīns, gan efavirenzs tika lietots ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (FTC/TDF).

Pieaugušie ar vīrusu supresiju
Randomizētā nemaskētā pētījumā DRIVE-SHIFT, kurā piedalījās pacienti ar vīrusu supresiju un HIV-1 infekciju, tika vērtēta terapijas efektivitāte, ko nodrošina pāreja no sākumshēmas, kam tiek izmantoti divi nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori kombinācijā ar PI, kas pastiprināts ar ritonavīru vai kobicistatu, vai ar elvitegravīru, kas pastiprināts ar kobicistatu, vai NNRTI, uz DOR/3TC/TDF lietošanu. Pacientiem bija jābūt ar vīrusu supresiju (HIV-1 RNS < 40 kopiju/ml) sākumshēmas izmantošanas laikā vai vismaz sešus mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, anamnēzē nedrīkstēja būt viroloģiska neveiksme, un bija jābūt dokumentētam, ka nav RT substitūciju, kas saistītas ar rezistenci pret doravirīnu, lamivudīnu un tenofovīru (skatīt apakšpunktu "Rezistence"). Pacienti tika randomizēti vai nu pārejai uz DOR/3TC/TDF lietošanu pētījuma sākumā (n = 447 tūlītējas pārejas grupā [*immediate switch group*, ISG]) vai sākumshēmas turpmākai izmantošanai līdz 24. nedēļai, kad notika pāreja uz DOR/3TC/TDF (n = 223 vēlīnas pārejas grupā [*delayed switch group,* DSG]). Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 43 gadi, 16 % pacientu bija sievietes, un 24 % pacientu nebija baltādaini.

Pētījuma DRIVE-SHIFT 48. nedēļā, vērtējot pēc to pacientu daļas, kuriem HIV-1 RNS skaits asinīs bija < 40 kopiju/ml, tika konstatēts, ka tūlītēja pāreja uz DOR/3TC/TDF ir vismaz līdzvērtīga sākumshēmas izmantošanai līdz 24. nedēļai. Pētījuma rezultāti ir parādīti 6. tabulā. Pētījuma 24. nedēļā, salīdzinot abās grupās iegūtos rezultātus, tika konstatēta to līdzība.

6. tabula. Efektivitāti raksturojošā atbildreakcija pētījumā DRIVE-SHIFT (izmantojot PZP momentuzņēmuma pieeju).

Iznākums	DOR/3TC/TDF ISG vienreiz dienā 48. nedēļa n = 447	Sākumshēma DSG 24. nedēļa n = 223
HIV-1 RNS < 40 kopiju/ml	90 %	93 %
ISG un DSG, atšķirība (95 % TI)*	–3,6 % (–8,0–0,9 %)	
To pacientu % daļa, kuriem HIV-1 RNS bija < 40 kopiju/ml (atkarībā no saņemtās sākumshēmas)		
Ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprināts PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Ar kobicistatu pastiprināts elvitegravīrs	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
To pacientu % daļa, kuriem HIV-1 RNS bija < 40 kopiju/ml (atkarībā no $CD4^+$ T šūnu sākotnējā skaita/mm^3)		
< 200 šūnu/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 šūnu/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNS ≥ 40 kopiju/ml†	3 %	4 %
Nav viroloģisku datu par attiecīgo laikposmu	8 %	3 %
Dalība pētījumā pārtraukta BP vai nāves dēļ‡	3 %	0
Dalība pētījumā pārtraukta citu iemeslu dēļ§	4 %	3 %
Piedalījās pētījumā, bet nav datu par attiecīgo laikposmu	0	0

* 95 % TI terapeitiskās atšķirības vērtēšanai aprēķinātas, izmantojot pēc stratificēšanas koriģēto Mantela-Hanšela metodi.

† Pieskaitīti tie ISG grupas pacienti, kuri pētījuma terapiju vai piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 48. nedēļai, un DSG grupas pacienti, kas pētījuma zāļu lietošanu vai piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai, jo zāles nebija efektīvas vai zaudēja savu efektivitāti, un ISG un DSG grupas pacienti, kam attiecīgi 48 un 24 nedēļu intervālā HIV-1 RNS bija ≥ 40 kopiju/ml.

‡ Pieskaitīti pacienti, kas piedalīšanos pētījumā pārtrauca nevēlamu blakusparādību (BP) vai nāves dēļ, ja šie notikumi attiecīgajā laikposmā bija iemesls tam, ka netika iegūti viroloģiskie dati par ārstēšanu.

§ Citi iemesli bija pacientu zaudēšana novērošanai, nelīdzestība pētījuma terapijai, ārstu lēmumi, protokola neievērošana un dalībnieka piekrišanas atsaukšana.

Sākumshēmai tika izmantots ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprināts PI (proti, atazanavīrs, darunavīrs vai lopinavīrs) vai ar kobicistatu pastiprināts elvitegravīrs) vai NNRTI (proti, efavirenzs, nevirapīns vai rilpivirīns). Abu veidu zāles tika lietotas vienlaikus ar diviem NRTI.

Zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlamo blakusparādību dēļ

Apkopotā analīzē, kombinējot datus no diviem pētījumiem, kuros piedalījās iepriekš neārstētas pētāmās personas (P 007 un DRIVE-AHEAD), kombinētājās doravirīna (100 mg) terapijas grupās bija mazāks tādu pētāmo personu īpatsvars, kuras nevēlamo blakusparādību dēļ bija pārtraukušas zāļu lietošanu (2,8 %), salīdzinot ar kombinēto EFV terapijas grupu (6,1 %) (atšķirība starp ārstēšanas grupām -3,4 %, p vērtība 0,012).

Pediatriskā populācija

Doravirīna efektivitāte tika vērtēta kombinācijā ar lamivudīnu un tenofovīra disoproksilu (DOR/3TC/TDF) nemaskētā vienas grupas pētījumā ar HIV-1 inficētiem pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem (IMPAACT 2014 (protokols 027)).

Pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons: no 12 līdz 17), 58 % bija sieviešu dzimuma, 78 % bija aziāti un 22 % bija melnās rases pārstāvji, un CD4+ T šūnu skaita mediāna bija 713 šūnas mm3 (diapazons: 84 līdz 1397). Pēc pārejas uz DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) pacientu ar vīrusu supresiju tā saglabājās (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 24. nedēļā un 93 % (40/43) supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) saglabājās 48. nedēļā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par doravirīna izmantošanu cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanā vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Doravirīna farmakokinētika tika pētīta veseliem cilvēkiem un pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju. Doravirīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju ir līdzīga. Lietojot zāles vienreiz dienā, līdzsvara stāvoklis parasti tika sasniegts līdz 2. dienai, un uzkrāšanās attiecība, vērtējot AUC_{0-24}, C_{max} un C_{24}, bija robežās no 1,2 līdz 1,4. Tālāk sniegta informācija par doravirīna farmakokinētiku līdzsvara stāvoklī pēc 100 mg devas lietošanas vienreiz dienā pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi.

Raksturlielums GM (% CV)	AUC_{0-24} µg•h/ml	Cmax µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirīns 100 mg vienreiz dienā	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: ģeometriskā vidējā vērtība, %CV: Ģeometriskais variācijas koeficients			

Pēc perorālas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas. Doravirīna aplēstā absolūtā biopieejamība, lietojot 100 mg tableti, ir aptuveni 64 %.

Pārtikas ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Veselām pētāmajām personām lietojot vienu doravirīna tableti kopā ar treknu maltīti, doravirīna AUC un C_{24} bija attiecīgi par 16 % un 36 % lielāka, bet C_{max} būtiski nemainījās.

Izkliede

Pamatojoties uz intravenozas mikrodevas ievadīšanu, doravirīna izkliedes tilpums ir 60,5 l. Aptuveni 76 % doravirīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, doravirīna metabolismu nodrošina pamatā CYP3A.

Eliminācija

Doravirīna terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 15 stundas. Doravirīna eliminācija pamatā notiek oksidatīvā metabolisma ceļā, ko mediē CYP3A4. Doravirīna eliminācija var ietvert neizmainītas zāļu vielas izdalīšanos ar žulti, taču šim eliminācijas ceļam nav paredzama būtiska nozīme. Neizmainītas zāļu vielas izdalīšanās ar urīnu ir minimāla.

Nieru darbības traucējumi

Doravirīna izvadīšana caur nierēm ir minimāla. Pētījumā, kurā 8 pētāmās personas ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzināja ar 8 pētāmajām personām bez nieru darbības traucējumiem, doravirīna kopējā ekspozīcija pēc vienas devas lietošanas pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija par 31 % lielāka. Populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā iekļāva pētāmās personas ar CrCl no 17 līdz 317 ml/min, nieru darbības rādītājiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz doravirīna farmakokinētiku. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Doravirīna metabolismu un elimināciju pamatā nodrošina aknas. Pētījumā, kurā 8 pētāmās personas ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kas bija klasificējami kā atbilstoši B pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas galvenokārt palielinātu encefalopātijas un ascīta rādītāju dēļ) salīdzināja ar 8 pētāmajām personām bez aknu darbības traucējumiem, nebija klīniski nozīmīgu farmakokinētikas atšķirību. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Doravirīna vidējā kopējā iedarbība 54 pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuri IMPAACT 2014 (protokols 027) saņēma doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu, bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc doravirīna vai doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošanas (7. tabula).

7. tabula. Doravirīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētika pēc doravirīna vai doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošanas ar HIV inficētiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg

Parametrs*	**Doravirīns**[†]
AUC_{0-24} (µg•h/ml)	16,4 (24)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)

*Izteikts kā ģeometriskā vidējā vērtība (%CV: ģeometriskais variācijas koeficients)
[†]No populācijas FK analīzes (n=54)

Saīsinājumi: AUC=laukums zem laika-koncentrācijas līknes; C_{max}=maksimālā koncentrācija; C_{24}=koncentrācija pēc 24 stundām

Gados vecāki cilvēki

Lai arī 1. fāzes pētījumā vai populācijas farmakokinētikas analīzē bija iesaistīts ierobežots skaits dalībnieku vecumā no 65 gadiem (n = 36), personām, kuru vecums bija vismaz 65 gadi, nekonstatēja klīniski nozīmīgas doravirīna farmakokinētikas atšķirības salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kuras bija jaunākas par 65 gadiem. Deva nav īpaši jāpielāgo.

Dzimums

Starp vīriešiem un sievietēm nav konstatētas klīniski nozīmīgas doravirīna farmakokinētikas atšķirības.

Rase

Pamatojoties uz doravirīna farmakokinētikas analīzi, veselu un ar HIV-1 inficētu pētāmo personu populācijām nav konstatētas klīniski nozīmīgas doravirīna farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā toksicitāte

Reprodukcijas pētījumi veikti ar žurkām un trušiem, kuri saņēma doravirīnu perorāli un kuriem tā kopējā ekspozīcija aptuveni 9 reizes (žurkām) un 8 reizes (trušiem) pārsniedza kopējo ekspozīciju cilvēkiem gadījumā, ja tiek lietota cilvēkiem ieteiktā deva (CID); šajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz embriofetālo attīstību (žurkām un trušiem) vai pre-/postnatālo attīstību (žurkām). Pētījumos ar grūsnām trušu un žurku mātītēm pierādīts, ka doravirīns caur placentu nonāk pie augļa un ka tā koncentrācija augļa plazmā ir līdz 40 % (trušiem) vai līdz 52 % (žurkām) no tās, kāda 20. grūsnības dienā konstatējama mātītes organismā.

Pēc perorālas lietošanas doravirīns nonāca laktējošu žurku mātīšu pienā, un šīs zāļu vielas koncentrācija pienā aptuveni 1,5 reizes pārsniedza tās koncentrāciju mātes plazmā.

Kancerogenitāte

Perorāli lietota doravirīna ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām nekonstatēja iespējamu kancerogenitāti, ja aplēstā zāļu vielas kopējā ekspozīcija bija līdz 6 reizēm (pelēm) un līdz 7 reizēm (žurkām) lielāka par kopējo ekspozīciju cilvēka organismā, lietojot CID.

Mutagenitāte

In vitro un *in vivo* testu sērijā doravirīnam nekonstatēja genotoksisku iedarbību.

Ietekme uz fertilitāti

Doravirīns neietekmēja fertilitāti, pārošanās rādītājus vai agrīno embrionālo attīstību, kad to lietoja žurkām un tā kopējā ekspozīcija līdz 7 reizēm pārsniedza to, kāda vērojama cilvēkiem pēc CID lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Hipromelozes acetāta sukcināts
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Apvalks

Karnauba vasks (E903)
Hipromeloze (E464)
Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēnešu.
Pēc pirmās atvēršanas izlietot pudeli 35 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā pudelē un uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemiet desikantu. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāšanas nosacījumus pēc pudeles pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā kartona kastītē ir augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi:
- 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm.
- 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 22. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 7. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu* un *periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pifeltro 100 mg apvalkotās tabletes
doravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai. Norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pifeltro

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pifeltro 100 mg apvalkotās tabletes
doravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pifeltro 100 mg apvalkotās tabletes
doravirinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pifeltro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pifeltro lietošanas
3. Kā lietot Pifeltro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pifeltro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pifeltro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Pifeltro
Pifeltro lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par "pretretrovīrusu zālēm".

Pifeltro sastāvā ir aktīvā viela doravirīns - nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI).

Kādam nolūkam lieto Pifeltro
Pifeltro lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 35 kg. HIV ir vīruss, kas izraisa AIDS (iegūto imūndeficīta sindromu). Jūs nedrīkstat lietot Pifeltro, ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūsu infekciju izraisījušais vīruss ir rezistents pret doravirīnu.

Pifeltro jālieto kopā ar citām HIV infekcijas ārstēšanai paredzētām zālēm.

Kā Pifeltro darbojas
Lietojot kopā ar citām zālēm, Pifeltro darbojas, novēršot HIV vīrusa vairošanos ķermenī. Tas palīdzēs:
- samazinot HIV daudzumu asinīs (tā dēvēto "vīrusa slodzi");
- palielinot ‘$CD4^+$ leikocītu T limfocītu’ skaitu asinīs. Tas var padarīt spēcīgāku imūnsistēmu. Tas var samazināt pāragras nāves vai inficēšanās risku, kāds pastāv tad, ja imūnsistēma ir vāja.

2. Kas Jums jāzina pirms Pifeltro lietošanas

Nelietojiet Pifeltro šādos gadījumos
- Ja Jums ir alerģija pret doravirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
  - karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles krampju ārstēšanai);
  - rifampicīns, rifapentīns (zāles tuberkulozes ārstēšanai);
  - divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai) vai zāles, kuru sastāvā tā ir;
  - mitotāns (zāles vēža ārstēšanai);
  - enzalutamīds (zāles prostatas vēža ārstēšanai);

– lumakaftors (zāles cistiskās fibrozes ārstēšanai).

Nelietojiet Pifeltro, ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā. Ja šaubāties, pirms Pifeltro lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Skatīt arī punktu "Citas zāles un Pifeltro".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Pifeltro lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Smagas ādas reakcijas
Saistībā ar Pifeltro terapiju ir ziņots par smagām ādas reakcijām, tai skaitā, Stīvensa-Džonsona sindromu un (vai) toksisku epidermas nekrolīzi. Pārtrauciet Pifeltro lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm smagajām ādas blakusparādībām, kas aprakstītas 4 punktā.

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms
Tas var rasties, sākot lietot jebkuras zāles HIV infekcijas ārstēšanai, to vidū šīs zāles. Imūnsistēma var kļūt spēcīgāka un spējīga cīnīties pret infekcijām, kas ilgu laiku ir bijušas organismā apslēptā veidā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas jebkādi jauni simptomi pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 35 kg. Pifeltro lietošana bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 35 kg, vēl nav pētīta.

Citas zāles un Pifeltro
Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka citas zāles var ietekmēt Pifeltro darbību. Arī Pifeltro var ietekmēt veidu, kā darbojas dažas citas zāles.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar Pifeltro. To sarakstu skatīt punktā "Nelietojiet Pifeltro šādos gadījumos".

Konsultējieties ar ārstu, pirms kopā ar Pifeltro lietojat šādas zāles, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina Jūsu lietoto zāļu deva:
- bosentāns (zāles plaušu slimības ārstēšanai);
- dabrafenibs (zāles ādas vēža ārstēšanai);
- lesinurads (zāles podagras ārstēšanai);
- modafinils (zāles pārmērīgas miegainības ārstēšanai);
- nafcilīns (zāles dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- rifabutīns (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- etiltelotristats (zāles caurejas ārstēšanai cilvēkiem ar karcinoīda sindromu);
- tioridazīns (zāles psihisku traucējumu, piemēram, šizofrēnijas, ārstēšanai).

Ja ārsts pieņems lēmumu, ka Jums šīs zāles tomēr ir jālieto kopā ar Pifeltro, pa vienai doravirīna tabletei ir jālieto divreiz dienā (ar aptuveni 12 stundu starplaiku).

Ārsts var noteikt zāļu līmeni asinīs vai pastiprināti kontrolēt blakusparādību rašanos tad, ja kopā ar Pifeltro Jūs lietojat šādas zāles:
- sirolimu (zāles ķermeņa imūnās atbildreakcijas kontrolēšanai pēc transplantācijas),

- takrolimu (zāles ķermeņa imūnās atbildreakcijas kontrolēšanai pēc transplantācijas).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Pifeltro lietošanas konsultējieties ar ārstu par risku un ieguvumu. No šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā ieteicams izvairīties. Tas nepieciešams, jo šīs zāles nav pētītas grūtniecēm un nav zināms, vai to lietošana grūtniecēm nenodarīs kaitējumu bērnam.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Vadot transportlīdzekli, braucot ar velosipēdu, vai apkalpojot mehānismus, ievērojiet piesardzību, ja pēc šo zāļu lietošanas Jums ir nogurums, reibonis vai miegainība.

Pifeltro tabletes satur laktozi
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir laktozes nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Pifeltro

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Šīs zāles jālieto kopā ar citām HIV infekcijas ārstēšanai paredzētām zālēm.

Cik daudz zāļu lietot
Ieteicamā deva ir 1 tablete vienreiz dienā. Ja lietojat noteiktas zāles, ārsts var mainīt Jums nepieciešamo doravirīna devu. Zāļu sarakstu skatīt apakšpunktā “Citas zāles un Pifeltro”.

Šo zāļu lietošana
- Norijiet tableti veselu (nesasmalciniet un nekošļājiet).
- Šīs zāles var lietot ēdienreižu laikā vai maltīšu starplaikā.

Ja esat lietojis Pifeltro vairāk, nekā noteikts
Nepārsniedziet ieteikto devu. Ja nejauši lietojat lielāku devu, sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Pifeltro
- Svarīgi, lai Jūs neaizmirstu vai neizlaistu šo zāļu devas.
- Ja aizmirsta viena zāļu deva, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču tad, ja 12 stundu laikā jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Pifeltro
Nepieļaujiet, lai šīs zāles izbeidzas. Atjaunojiet zāļu krājumus vai arī aprunājieties ar ārstu pirms to krājumi ir beigušies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nepārtrauciet lietot šīs zāles pirms konsultēšanās ar ārstu.

Nekavējoties pārtrauciet Pifeltro lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem: sarkanīgus, nepiepaceltus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šādu nopietnu ādas izsitumu parādīšanās (Stīvensa-Džonsona sindroma un (vai) toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šo reakciju biežumu nav iespējams noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:
- patoloģiski sapņi, grūtības iemigt (bezmiegs);
- galvassāpes, reibonis, miegainība;
- slikta dūša, caureja, vēdersāpes, vemšana, gāzu uzkrāšanās (flatulence);
- izsitumi;
- nogurums.

Asins analīzēs var konstatēt arī:
- paaugstinātu aknu enzīma (ALAT) līmeni.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:
- nakts murgi, depresija, trauksme, uzbudināmība, apjukums, pašnāvnieciskas domas;
- grūtības koncentrēties, atmiņas traucējumi, roku un pēdu tirpšana, stīvi muskuļi, nepietiekami kvalitatīvs miegs;
- augsts asinsspiediens;
- aizcietējums, nepatīkama sajūta vēderā, kuņģa palielināšanās vai piepūšanās (vēdera apjoma palielināšanās), gremošanas traucējumi, mīkstas fēces, spazmas vēderā;
- nieze;
- muskuļu sāpes, locītavu sāpes;
- vājuma sajūta, vispārējs savārgums.

Asins analīzēs var konstatēt arī:
- pazeminātu fosfāta līmeni,
- paaugstinātu aknu enzīma (ASAT) līmeni;
- paaugstinātu lipāzes līmeni;
- paaugstinātu amilāzes līmeni;
- pazeminātu hemoglobīna līmeni.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem:
- agresivitāte, halucinācijas, adaptācijas traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, staigāšana miegā;
- apgrūtināta elpošana, palielinātas mandeles;
- nepilnīgas defekācijas sajūta;
- alerģijas izraisīts ādas iekaisums, vaigu, deguna, zoda un pieres apsārtums, reljefi izsitumi vai pūtītes uz sejas;
- nieru bojājumi, nieru darbības traucējumi, nierakmeņi;
- sāpes krūtīs, aukstuma sajūta, sāpes, slāpes.

Asins analīzēs var konstatēt arī:
- pazeminātu magnija līmeni;
- paaugstinātu kreatīnfosfokināzes līmeni.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pifeltro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc EXP. Šīs zāles ir jāizlieto 35 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.
- Pudelē ir mitruma saistītājs (desikants), kas pasargā tabletes no mitruma. Neizņemiet mitruma saistītāju no pudeles un neizmetiet to, kamēr nav izlietotas visas zāles.
- Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pifeltro satur
- Aktīvā viela ir doravirīns (100 mg).
- Citas sastāvdaļas ir kroskarmelozes nātrija sāls E468; hipromelozes acetāta sukcināts; laktozes monohidrāts; magnija stearāts E470b; mikrokristāliskā celuloze E460; koloidālais bezūdens silīcija dioksīds E551. Tabletes ir apvalkotas ar pārklājuma materiālu, kura sastāvā ir šādas sastāvdaļas: karnauba vasks E903, hipromeloze E464; laktozes monohidrāts; titāna dioksīds E171 un triacetīns E1518.

Pifeltro ārējais izskats un iepakojums
Pifeltro ir pieejams kā balta ovālas formas apvalkotā tablete, kurai vienā pusē ir iespiests korporācijas logo un "700", bet otra puse ir gluda.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi:
- 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm.
- 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

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

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

Šī lietošanas instrukcija pārskatīta {**MM/GGGG**}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.