

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин (doravirine), 300 mg ламивудин (lamivudine,ЗТС) и 245 mg тенофовир дизопроксил като тенофовир дизопроксил фумарат (tenofovir disoproxil fumarate,TDF).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 8,6 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълта, овална таблетка с размери 21,59 mm x 11,30 mm, с вдлъбнато релефно означение с логото на фирмата и "776" от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Delstrigo е показан за лечение на възрастни, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) без предишни или настоящи данни за резистентност към класа ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI), ламивудин или тенофовир (вж. точки 4.4 и 5.1).

Delstrigo е показан за лечение на юноши на възраст на и над 12 години, с телесно тегло поне 35 kg, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус HIV-1 без предишни или настоящи данни за резистентност към класа ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), ламивудин или тенофовир, и при които се наблюдава токсичност, която изключва употребата на други схеми, които не съдържат тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза Delstrigo е 100/300/245 mg (една таблетка), приета перорално веднъж дневно със или без храна.

Корекция на дозата

Ако Delstrigo се приема едновременно с рифабутин, дозата доравирин трябва да се увеличи на 100 mg два пъти дневно. Това се постига като се добави една таблетка доравирин от 100 mg (като отделно лекарство средство), с приблизително 12 часа разлика от дозата Delstrigo (вж. точка 4.5).

Не е направена оценка на едновременното приложение на доравирин с други умерени индуктори на СУРЗА, но се очаква намаляване на концентрациите на доравирин. Ако не може да се избегне едновременното приложение с други умерени индуктори на СУРЗА (напр. дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафцилин, модафинил, телотристан етил), трябва да се приема една таблетка доравирин от 100 mg дневно, приблизително 12 часа след дозата на Delstrigo (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне доза Delstrigo в рамките на 12 часа от времето, в което обикновено го приема, то трябва да приеме Delstrigo възможно най-скоро и да се върне към обичайната схема на приложение. Ако пациентът пропусне доза Delstrigo с повече от 12 часа, то тогава пациентът не трябва да приеме пропуснатата доза, а вместо това да вземе следващата доза в обичайното време. Пациентът не трябва да приема 2 дози наведнъж.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени данни за употребата на доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходима доза, различна от тази при по-млади пациенти (вж. точка 5.2). Препоръчва се особено внимание при тази възрастова група поради възрастово- свързаните промени, като например намаляване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата Delstrigo при пациенти с изчислен креатининов клирънс (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo не трябва да се започва при пациенти с изчислен CrCl < 50 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Delstrigo трябва да се спре, ако изчисленият CrCl спадне под 50 ml/min (вж. точка 4.4). При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане се налага корекция на интервала между дозите ламивудин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил при пациенти с лека (Клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Доравирин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh). Не е известно дали експозицията на доравирин ще се увеличи при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това се препоръчва повишено внимание в случаите, когато доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Delstrigo при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло по-малко от 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Delstrigo трябва да се приема перорално, веднъж дневно със или без храна и таблетката да се гълта цяла (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на ензима цитохром P450 СУРЗА е противопоказано, тъй като се очакват значими понижения в

плазмените концентрации на доравирин, което може да намали ефективността на Delstrigo (вж. точки 4.4 и 4.5). Тези лекарствени продукти включват, без да се ограничават до следните:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин
- рифампицин, рифапентин
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- митотан
- ензалутамид
- лумакафтор

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NNRTI субституции и употреба на доравирин

Доравирин не е оценяван при пациенти с предишен вирусологичен неуспех към която и да е друга антиретровирусна терапия. Мутациите, свързани с NNRTI, установени при скрининга са част от изключващите критерии при проучвания Фаза 2b/3. Не е установена гранична стойност за намалена чувствителност, в резултат от различните NNRTI субституции, която да се свързва с намаляване на клиничната ефикасност (вж. точка 5.1). Няма достатъчно клинични данни в подкрепа на употребата на доравирин при пациенти, инфектирани с HIV-1 с доказана резистентност към класа NNRTI.

Тежко остро обостряне на хепатит В при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и вируса на хепатит В

Всички пациенти с HIV-1 трябва да бъдат изследвани за наличие на вируса на хепатит В (HBV) преди започване на антиретровирусната терапия.

Има съобщения за остри тежки обостряния на хепатит В (напр. чернодробно декомпенсиране и чернодробна недостатъчност) при пациенти, които са коинфектирани с HIV-1 и HBV и са спрели приема на ламивудин или тенофовир дизопроксил, два от компонентите на Delstrigo. Пациенти, които са коинфектирани с HIV-1 и HBV трябва внимателно да бъдат проследявани както с клинични контролни прегледи, така и с контролни лабораторни изследвания поне в рамките на няколко месеца след прекратяване на лечението с Delstrigo. Ако е подходящо, започването на терапия за хепатит В може да е оправдано, особено при пациенти с напреднала форма на чернодробна болест или цироза, тъй като обострянето на хепатита след лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност.

Новопоявило се или влошаване на бъбречно увреждане

Съобщава се за бъбречно увреждане, включително случаи на остра бъбречна недостатъчност и синдром на Fanconi (увреждане на бъбречните каналчета с тежка хипофосфатемия), при употреба на тенофовир дизопроксил, една от съставките на Delstrigo.

Delstrigo трябва да се избягва при едновременна или скорошна употреба на нефротоксични лекарствени продукти (напр. висока доза или многократни дози нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства [НСПВС]) (вж. точка 4.5). Съобщава се за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на висока доза или многократен прием на НСПВС при инфектирани с HIV пациенти, при които са налице рискови фактори за бъбречна дисфункция, които изглеждат в стабилно състояние при лечение с тенофовир дизопроксил. При някои пациенти се налага хоспитализация и бъбречно-заместителна терапия. При нужда трябва да се имат предвид алтернативи на НСПВС при пациенти с риск от бъбречна дисфункция.

Персистираща или влошаваща се болка в костите, болка в крайниците, фрактури и/или мускулна болка или слабост може да представляват прояви на проксимална бъбречна тубулопатия и трябва да насочват към оценка на бъбречната функция при рискови пациенти.

Препоръчително е изчисленият CrCl да се оценява при всички пациенти преди започване на терапията и когато е от клинична значимост по време на лечението с Delstrigo. При пациенти с риск от бъбречна дисфункция, включително пациенти, които преди са имали събития от страна на бъбреците докато са приемали адефовир дипивоксил е препоръчително преди започване на терапията с Delstrigo да се направи оценка на изчисления CrCl, серумния фосфор, глюкозата и протеин в урината, като трябва да се прави и по-честа оценка на проследяването на бъбречната функция, когато е уместно в зависимост от здравословното състояние на пациента по време на терапията с Delstrigo.

Ламивудин и тенофовир дизопроксил се екскретират основно през бъбреците. Delstrigo трябва да се спре, ако изчисленият CrCl спадне под 50 ml/min, тъй като необходимата корекция на интервала на дозиране за ламивудин и тенофовир дизопроксил не може да се постигне при таблетката от комбинация с фиксирани дози (вж. точка 4.2).

Загуба на костно вещество и дефекти в минерализацията

Костна минерална плътност

В клинични изпитвания при HIV-1 инфектирани възрастни, тенофовир дизопроксил се свързва с понижения на костната минерална плътност (BMD) и повишения при биохимичните маркери за костен метаболизъм, което предполага повишена костна обмяна в сравнение с компараторите. Серумните нива на паратироидния хормон и нивата на 1,25 витамин D също са по-високи при участници, които приемат тенофовир дизопроксил. В други проучвания (проспективни и трансверзални), най-изявените понижения в BMD са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор.

Костните аномалии (нечесто допринасящи за фрактури) може да бъдат свързани с проксималната бъбречна тубулопатия.

Не са известни ефектите на свързаните с тенофовир дизопроксил промени в BMD и биохимичните маркери върху здравето на костите и риска от бъдещи фрактури в дългосрочен план. Трябва да се предвиди оценка на BMD при HIV-1 инфектирани възрастни пациенти, които са с анамнеза за патологични костни фрактури или други рискови фактори за остеопороза или загуба на костно вещество. Въпреки че ефектът от допълване на терапията с калций и витамин D не е проучван, едно такова допълване може да е от полза за всички пациенти. Ако има съмнение за костни аномалии, трябва да се направи подходяща консултация.

Дефекти в минерализацията

Съобщавани са случаи на остеомаляция, свързани с проксимална бъбречна тубулопатия, изявени с костна болка или болка в крайниците и която може да допринесе за получаване на фрактури, във връзка с употребата на тенофовир дизопроксил. Съобщавани са също така и артралгии и мускулна болка или слабост при случаи на проксимална бъбречна тубулопатия. Трябва да се има предвид вероятността от хипофосфатемия и остеомаляция, вследствие на проксимална бъбречна тубулопатия при пациенти с риск от бъбречна дисфункция, които се проявяват с персистиращи или влошаващи се костни или мускулни симптоми докато получават лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с други антивирусни средства

Доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилагат едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид или с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.5). Доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага с доравирин освен когато се налага корекция на дозата (напр. с рифабутин) (вж. точки 4.2 и 4.5).

Употреба с индуктори на СУРЗА

Трябва да се внимава при предписване на доравирин с лекарствени продукти, които може да понижат експозицията на доравирин (вж. точки 4.3 и 4.5).

Синдром на имунна реактивация

Съобщава се за синдром на имунна реактивация при пациенти, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия. През първоначалната фаза на комбинираната антиретровирусна терапия пациенти, чиято имунна система реагира на лечението, може да развият възпалителен отговор към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (от рода на инфекция с *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* [PCP], или туберкулоза), което може да наложи допълнителна оценка и лечение.

Съобщени са данни за автоимунни нарушения (като болест на Graves, автоимунен хепатит, полимиозит или синдром на Guillain-Barré), които се проявяват в случай на имунна реактивация; времето до тяхното начало обаче е променливо и могат да възникнат много месеци след започване на лечението.

Лактоза

Delstrigo съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Delstrigo е цялостна схема за лечение на HIV-1 инфекция; следователно Delstrigo не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти. Не е предоставена информация относно потенциалните взаимодействия на лекарствения продукт с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Delstrigo съдържа доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил, следователно всякакви взаимодействия, установени при тях поотделно се отнасят за Delstrigo и са представени в Таблица 1.

Ефекти на други лекарствени продукти върху доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил

Доравирин

Доравирин се метаболизира основно чрез СУРЗА и се очаква лекарствените продукти, които индуцират или инхибират СУРЗА да окажат влияние върху клирънса на доравирин (вж. точка 5.2). Доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил не трябва да се приемат едновременно с лекарствени продукти, които са силни индуктори на ензима СУРЗА, тъй като се очаква да настъпят значими понижения в плазмените концентрации на доравирин, което може да намали ефективността на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.3 и 5.2).

Едновременното приложение с умерения индуктор на СУРЗА рифабутин намалява концентрациите на доравирин (вж. Таблица 1). Когато Delstrigo се приема едновременно с рифабутин, трябва да се приема дневна доза 100 mg доравирин приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.2).

Не е направена оценка на едновременното приложение на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил с други умерени индуктори на СУРЗА, но се очаква намаляване на концентрациите на доравирин. Ако не може да се избегне едновременното приложение с други

умерени индуктори на СУР3А (напр. дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафцилин, модафинил, телотрилат етил), трябва да се приема дневна доза 100 mg доравирин приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил и лекарствени продукти, които са инхибитори на СУР3А може да доведе до повишени плазмени концентрации на доравирин. Не се налага обаче корекция на дозата, когато доравирин се приема едновременно с СУР3А инхибитори.

Ламивудин

Тъй като ламивудин основно се елиминира през бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция (вж. точка 5.2), едновременното приложение на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция, може да повиши серумните концентрации на ламивудин.

Тенофовир дизопроксил

Тъй като тенофовир основно се елиминира през бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция (вж. точка 5.2), едновременното приложение на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция през OAT1, OAT3 или MRP4 може да повиши серумните концентрации на тенофовир.

Поради това, че доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил съдържа тенофовир дизопроксил, трябва да се избягва едновременно или скорошно приложение на нефротоксични лекарствени продукти. Някои примери за такива включват, без да се ограничават до ацикловир, цидофовир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, аминокгликозиди (напр. гентамицин) и висока доза или многократен прием на НСПВС (вж. точка 4.4).

Влияние на доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил върху други лекарствени продукти

Доравирин

Малко вероятно е доравирин като еднократна дневна доза 100 mg да има клинично значим ефект върху плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято абсорбция и/или елиминирани са зависими от транспортни протеини, или които се метаболизират чрез СУР ензими.

Въпреки това, едновременното приложение на доравирин и чувствителния СУР3А субстрат мидазолам води до 18 % намаление в експозицията на мидазолам, което предполага, че доравирин може да бъде слаб индуктор на СУР3А. Следователно е нужно повишено внимание, когато доравирин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са чувствителни СУР3А субстрати, които също така са с тесен терапевтичен прозорец (напр. такролимус и сиролимус).

Ламивудин

Ламивудин нито инхибира, нито индуцира СУР ензими.

Тенофовир

Въз основа на резултатите от *in vitro* изпитвания и известните пътища на елиминирани на тенофовир, възможността за медирирани от СУР взаимодействия, включващи тенофовир с други лекарствени продукти, е малка.

Таблица на взаимодействия

Таблица 1 показва установените и други потенциални взаимодействия на лекарствени продукти с отделните компоненти на Delstrigo, без да е изчерпателна (повишението е отбелязано с “↑”, намалението е отбелязано с “↓”, а липсата на промени с “↔”). За възможни взаимодействия на лекарствени продукти с тенофовир дизопроксил или ламивудин, (вж. точки 4.4 и 5.2).

Таблица 1: Взаимодействия между отделните компоненти на Delstrigo и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Средства, намаляващи киселинността		
антиацид (перорална суспензия на алуминиев и магнезиев хидроксид) (20 ml SD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Не се налага корекция на дозата.
пантопразол (40 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↓ доравирин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Не се налага корекция на дозата.
омепразол	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим		
лизиноприл	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↔ лизиноприл	Не се налага корекция на дозата.
Антиандрогени		
ензалутамид	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Антибиотици		
нафцилин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.
Антиконвулсанти		
карбамазепин окскарбазепин фенобарбитал фенитоин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	Едновременното приложение е противопоказано.
Антидиабетни средства		
метформин (1000 mg SD, доравирин 100 mg QD)	↔ метформин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Не се налага корекция на дозата.
канаглифлозин лираглутид ситаглиптин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ канаглифлозин ↔ лираглутид ↔ ситаглиптин</p>	Не се налага корекция на дозата.
Антидиарични средства		
телотрилат етил	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Урикозурични и антиподагрозни средства		
лезинурад	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир ди зопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	<p>Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p>
Антимикобактериални средства		
<p>Единична доза рифампицин (600 mg SD, доравирин 100 mg SD)</p> <p>Многократна доза рифампицин (600 mg QD, доравирин 100 mg SD)</p>	<p>↔ доравирин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C_{max} 1,40 (1,21, 1,63) C₂₄ 0,90 (0,80, 1,01)</p> <p>↓ доравирин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C_{max} 0,43 (0,35, 0,52) C₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Индуциране на CYP3A)</p>	<p>Едновременното приложение е противопоказано.</p>
рифапентин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	<p>Едновременното приложение е противопоказано.</p>
рифабутин (300 mg QD, доравирин 100 mg SD)	<p>↓ доравирин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C_{max} 0,99 (0,85, 1,15) C₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Индуциране на CYP3A)</p>	<p>Ако доравирин/ламивудин /тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с рифабутин, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p>
Антинеопластични средства		
митотан	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индуциране на CYP3A)</p>	<p>Едновременното приложение е противопоказано.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Антипсихотици		
тиоридазин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)</p>	Трябва да се избягва едновременното приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.
Азолови противогъбични средства		
кетоназол (400 mg QD, доравирин 100 mg SD)	<p>↑ доравирин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C_{max} 1,25 (1,05, 1,49) C₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Инхибиране на CYP3A)</p>	Не се налага корекция на дозата.
флуконазол итраконазол позаконазол вориконазол	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A)</p>	Не се налага корекция на дозата.
Блокери на калциевите канали		
дилтиазем верапамил	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A)</p>	Не се налага корекция на дозата.
Средства за лечение на кистозна фиброза		
лумакафтор	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)</p>	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Ендотелин рецепторни антагонисти		
бозентан	<p>Не е изследвано взаимодействие с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)</p>	Трябва да се избягва едновременното приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.
Антивирусни средства за хепатит С		
елбасвир + grazoprevir (50 mg елбасвир QD + 200 mg grazoprevir QD, доравирин 100 mg QD)	<p>↑ доравирин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C_{max} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Инхибиране на CYP3A)</p> <p>↔ елбасвир AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C_{max} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)</p>	Не се налага корекция на дозата.
ледипасвир +sofosbuvir (90 mg ледипасвир SD + 400 mg софосбувир SD, доравирин 100 mg SD)	<p>↑ доравирин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13, 1,36)</p> <p>↔ ледипасвир AUC 0,92 (0,80, 1,06) C_{max} 0,91 (0,80, 1,02)</p> <p>↔ софосбувир AUC 1,04 (0,91, 1,18) C_{max} 0,89 (0,79, 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C_{max} 1,03 (0,97, 1,09)</p> <p>Очаквано: ↑ тенофовир</p>	Пациенти, получаващи доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил съпътстващо с ледипасвир/софосбувир трябва да се проследяват за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
софосбувир/велпатасвир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ доравирин ↑ тенофовир</p>	Пациенти, получаващи доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил съпътстващо със софосбувир/велпатасвир трябва да се проследяват за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.
софосбувир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ доравирин</p>	Не се налага корекция на дозата.
даклатасвир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ доравирин</p>	Не се налага корекция на дозата.
омбитасвир/паритапревир/ ритонавир и дазабувир +/- ритонавир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на СYP3A от ритонавир)</p>	Не се налага корекция на дозата.
дазабувир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ доравирин</p>	Не се налага корекция на дозата.
глекапревир, пибрентасвир	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на СYP3A)</p>	Не се налага корекция на дозата.
рибавирин	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ доравирин</p>	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тено фовир дизопроксил
Растителни добавки		
жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.
HIV антивирусни средства		
тенофовир дизопроксил (300 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Не се налага корекция на дозата.
ламивудин + тенофовир дизопроксил (300 mg ламивудин SD + 245 mg тенофовир дизопроксил SD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламивудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовир AUC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Не се налага корекция на дозата.
Имуносупресори		
такролимус сиролимус	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↔ доравирин ↓ такролимус, сиरोлимус (Индукция на CYP3A)	Проследете плазмените концентрации на такролимус и сиरोлимус, тъй като може да се наложи корекция на дозата на тези средства
Киназни инхибитори		
дабрафениб	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременното приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
Други средства		
сорбитол разтвор (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ламивудин	<p>Единична доза перорален разтвор на ламивудин 300 mg</p> <p>ламивудин AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %</p>	<p>При възможност да се избягва продължителното едновременно приложение на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично действащи полиалкохоли (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусния товар, когато продължителното едновременно приложение не може да се избегне.</p>
Опиоидни аналгетици		
метадон (20-200 mg QD индивидуализирана доза, доравирин 100 mg QD)	<p>↓ доравирин</p> <p>AUC 0,74 (0,61, 0,90) C_{max} 0,76 (0,63, 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63, 1,03)</p> <p>↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90, 1,01) C_{max} 0,98 (0,93, 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>↔ S-метадон AUC 0,98 (0,90, 1,06) C_{max} 0,97 (0,91, 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата.</p>
бупренорфин налоксон	<p>Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.</p> <p>Очаквано: ↔ бупренорфин ↔ налоксон</p>	<p>Не се налага корекция на дозата.</p>
Перорални контрацептиви		
0,03 mg етинилестрадиол/ 0,15 mg левоноргестрел SD, доравирин 100 mg QD	<p>↔ етинилестрадиол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C_{max} 0,83 (0,80, 0,87)</p> <p>↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C_{max} 0,96 (0,88, 1,05)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил
норгестимат/етинилестрадиол	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↔ норгестимат/етинилестрадиол	Не се налага корекция на дозата.
Психостимуланти		
модафинил	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↓ доравирин (Индукциране на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременното приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата 100 mg доравирин трябва да се приема всеки ден приблизително 12 часа след дозата доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил.
Седативни/Хипнотични средства		
мидазолам (2 mg SD, доравирин 120 mg QD)	↓ мидазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Не се налага корекция на дозата.
Статини		
аторвастатин (20 mg SD, доравирин 100 mg QD)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Не се налага корекция на дозата.
розувастатин симвастатин	Не е изследвано взаимодействието с доравирин или доравирин /ламивудин/тенофовир дизопроксил. Очаквано: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Не се налага корекция на дозата.
↑ = повишаване, ↓ = намаляване, ↔ = без промяна CI = доверителен интервал; SD = единична доза; QD веднъж дневно; BID = два пъти дневно *AUC _{0-∞} при единична доза, AUC ₀₋₂₄ при прием веднъж дневно.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на доравирин при бременни жени. Голям обем данни при бременни жени (за изхода на повече от 3 000 случая през първия триместър), приемащи отделно активната съставка ламивудин в комбинация с други антиретровирусни средства, не показват малформативна токсичност. Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая при бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с тенофовир дизопроксил.

Регистър на бременност при антиретровирусно лечение

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки с експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти по време на бременност е създаден регистър на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry). Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.

Проучванията при животни с доравирин не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Проучванията при животни с тенофовир дизопроксил не показват преки или непреки вредни ефекти на тенофовир дизопроксил, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Проучванията при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Регистрирани са данни на преминаване на ламивудин през плацентата при хора. Ламивудин може да инхибира клетъчната ДНК репликация (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Delstrigo по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали доравирин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични /токсикологични данни при животни показват екскреция на доравирин в млякото (вж. точка 5.3).

Установено е наличие на ламивудин при кърмени новородени/кърмачета на лекувани жени. Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до под нивата на детекция, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасността на ламивудин при прилагане на бебета под тримесечна възраст.

Тенофовир се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на тенофовир при новородени/кърмачета.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Delstrigo върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на доравирин, ламивудин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета при нива на експозиция, по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Delstrigo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с Delstrigo са съобщени случаи на умора, замаяност и сънливост (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид при оценка на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клинични изпитвания Фаза 3 с доравирин плюс 2 нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (4 %) и главоболие (3 %).

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции с доравирин плюс 2 NRTIs от клинични изпитвания Фаза 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT и DRIVE AHEAD) са изброени по-долу по системно-органен клас и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции, свързани с доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил

Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Редки	пустулозен обрив
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	неутропения*, анемия*, тромбоцитопения*
Много редки	аплазия на червените кръвни клетки*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	хипофосфатемия, хипокалиемия*
Редки	хипомагнезиемия, лактатна ацидоза*
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние ¹
Нечести	кошмари, депресия ² , тревожност ³ , раздразнителност, състояние на обърканост, суицидни мисли
Редки	агресия, халюцинации, нарушение на адаптацията, промени в настроението, сомнамбулизъм
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие, замаяност, сънливост
Нечести	нарушение на вниманието, увреждане на паметта, парестезия, хипертонус, лошо качество на съня
Много редки	периферна невропатия (или парестезия)*
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	
Чести	кашлица*, назални симптоми *
Редки	диспнея, тонзиларна хипертрофия
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	гадене, диария, коремна болка ⁴ , повръщане, флатуленция
Нечести	запек, абдоминален дискомфорт ⁵ , раздуване на корема, диспепсия, меки изпражнения ⁶ , нарушение на стомашно-чревния мотилитет ⁷ , панкреатит*
Редки	ректален тенезъм

Честота	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	чернодробна стеатоза*, хепатит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	алопеция*, обрив ⁸
Нечести	пруритус
Редки	алергичен дерматит, розацея, ангиоедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	мускулни нарушения*
Нечести	миалгия, артралгия, рабдомиолиза* [†] , мускулна слабост* [†]
Редки	мускулно-скелетна болка, остеомаляция (изразена като болка в костите и нечесто допринасяща за фрактури)*, миопатия*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	повишен креатинин*, бъбречна проксимална тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi)*
Редки	остро бъбречно увреждане, бъбречно нарушение, уролитиаза, нефролитиаза, остра бъбречна недостатъчност*, бъбречна недостатъчност*, остра тубулна некроза*, нефрит (включително остър интерстициален)*, нефрогенен инсипиден диабет*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, повишена температура*
Нечести	астения, неразположение
Редки	гърдна болка, втрисане, болка, жажда
Изследвания	
Чести	повишена аланин аминотрансфераза ⁹
Нечести	повишена аспартат аминотрансфераза, повишена липаза, повишена амилаза, понижен хемоглобин
Редки	повишена креатинфосфокиназа в кръвта
<p>*Тази нежелана реакция не е установена като нежелана реакция, свързана с доравирин от клинични проучвания Фаза 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), а е включена в тази таблица като нежелана реакция основана на Кратката характеристика на продукта на ЗТС и/или TDF. Използвана е съобщената най-висока категория по честота при ЗТС или TDF от Кратката характеристика на продукта.</p> <p>[†]Тази нежелана реакция може да настъпи като следствие на бъбречна проксимална тубулопатия. Не се счита за причинно-следствена връзката с тенофовир дизопроксил в отсъствие на това условие.</p> <p>¹безсъние включва: безсъние, трудно заспиване и нарушение на съня.</p> <p>²депресия включва: депресия, депресивно настроение, голяма депресия и персистиращо депресивно разстройство.</p> <p>³тревожност включва: тревожност и генерализирано тревожно разстройство.</p> <p>⁴болка в коремната област включва: коремна болка и болка в горната част на корема.</p> <p>⁵абдоминален дискомфорт включва: абдоминален дискомфорт и дискомфорт в епигастриума.</p> <p>⁶меки изпращения включват: меки изпращения и по-различни изпращения.</p> <p>⁷нарушение на стомашно-чревния мотилитет включва: нарушение на стомашно-чревния мотилитет и чести изхождания.</p> <p>⁸обрив включва: обрив, макулозен обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулопапулозен обрив,</p>	

Честота	Нежелани реакции
папулозен обрив и уртикария.	
°повишена аланин аминотрансфераза включва: повишена аланин аминотрансфераза и хепато-целуларно увреждане.	

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е променливо и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Съобщава се за случаи на лактатна ацидоза при употреба на тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробна болест, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Педиатрична популация

Безопасността на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил е оценена при 45 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти с вирусна супресия или нелекувани педиатрични пациенти от 12 до по-малко от 18 години до седмица 48 в отворено изпитване (ИМРААСТ 2014 (Протокол 027)). Профилът на безопасност при педиатрични участници е сходен на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Доравирин

Няма информация за потенциално остри симптоми и признаци на предозиране с доравирин.

Ламивудин

Поради това, че пренебрежимо малко количество ламивудин се елиминира след (4-часова) хемодиализа, продължителна амбулаторна перитонеална хемодиализа или автоматична перитонеална диализа, не е известно дали една продължителна диализа би довела до клинична полза в случай на предозиране с ламивудин.

Тенофовир дизопроксил

Тенофовир дизопроксил се елиминира ефективно при хемодиализа с коефициент на екстракция от приблизително 54 %. След прием на единична доза 245 mg тенофовир дизопроксил, 4-часова хемодиализа отстранява приблизително 10 % от приложената доза тенофовир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, АТС код: J05AR24

Механизъм на действие

Доравирин

Доравирин е пиридинов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1 и инхибира HIV-1 репликацията посредством неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Доравирин не инхибира клетъчните ДНК полимерази α , β и митохондриалната ДНК полимераза γ при хората.

Ламивудин

Ламивудин е нуклеозиден аналог. Вътреклетъчно ламивудин се фосфорилира до активния си 5'-трифосфат метаболит, ламивудин трифосфат (ЗТС-ТР). Основният начин на действие на ЗТС-ТР е инхибиране на RT чрез прекъсване на ДНК веригата след въвеждане на нуклеотидния аналог.

Тенофовир дизопроксил

Тенофовир дизопроксил е ацикличен нуклеозид-фосфатен диестерен аналог на аденозин монофосфат. Тенофовир дизопроксил се нуждае от първоначална диестерна хидролиза за конвертиране до тенофовир и последващо фосфорилиране от клетъчните ензими, за да образува тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира активността на HIV-1 RT чрез конкуриране с естествения субстрат дезоксиаденозин 5'-трифосфат и след неговото инкорпориране в ДНК чрез прекъсване на ДНК веригата. Тенофовир дифосфат е слаб инхибитор на ДНК полимеразите α , β и митохондриалната ДНК полимераза γ при бозайници.

Антивирусна активност в клетъчна култура

Доравирин

Доравирин показва EC_{50} стойност от $12,0 \pm 4,4$ nM срещу див тип лабораторни щамове на HIV-1, при провеждане на тестове в присъствието на 100 % нормален човешки серум, използвайки за гостоприемник MT4-GFP клетки. Доравирин показва антивирусна активност срещу широк панел от първични изолати на HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) с EC_{50} стойности в диапазона от 1,2 nM до 10,0 nM. Антивирусната активност на доравирин не е антагонистична, когато се комбинира с ламивудин и тенофовир дизопроксил.

Ламивудин

Антивирусната активност на ламивудин при HIV-1 е оценявана в редица клетъчни линии, включително моноцити и мононуклеарни клетки от периферната кръв (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) с помощта на стандартни методи за чувствителност. EC_{50} стойностите са в диапазона от 0,003 до 15 μ g/ml (1 μ g/ml = 0,23 микрограма на ml). Медианите на EC_{50} за ламивудин са 60 nM (диапазон: 20 до 70 nM), 35 nM (диапазон: 30 до 40 nM), 30 nM (диапазон: 20 до 90 nM), 20 nM (диапазон: 3 до 40 nM), 30 nM (диапазон: 1 до 60 nM), 30 nM (диапазон: 20 до 70 nM), 30 nM (диапазон: 3 до 70 nM) и 30 nM (диапазон: 20 до 90 nM) съответно за HIV-1 щамове A-G и група O вируси (n = 3, с изключение на n = 2 за щам B). Рибавирин (50 μ g/ml) използван при лечение на хронична HCV инфекция намалява анти-HIV-1 активността на ламивудин 3,5-пъти при MT-4 клетки.

Тенофовир дизопроксил

Антивирусната активност на тенофовир към лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценявана в T лимфобластоидни клетъчни линии, първични моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферната кръв. EC_{50} стойностите за тенофовир са в диапазон от 0,04– 8,5 μ g/ml.

Тенофовир показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу HIV-1 щамове А, В, С, D, Е, F, G и О (EC₅₀ стойностите са в границите от 0,5-2,2 µg/ml).

Резистентност

В клетъчна култура

Доравирин

Селектирани са резистентни на доравирин щамове в клетъчна култура, започвайки от див тип HIV-1 от различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Наблюдаваните възникнали субституции на аминокиселини в обратната транскриптаза включват: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L и Y318F. Субституциите V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L и Y318F допринасят за 3,4 пъти до 70 пъти намаляване на чувствителността към доравирин. Y318F в комбинация с V106A, V106M, V108I и F227C допринася за по-голямо намаляване на чувствителността към доравирин отколкото субституцията Y318F самостоятелно, което води до 10-кратно намаляване на чувствителността към доравирин. Честите мутации, обуславящи резистентност към NNRTI (K103N, Y181C), не са селектирани в *in vitro* проучването. V106A (която води до около 19-кратно промяна) се появява като първоначална субституция при вирус подтип В, а V106A или М при вирус подтип А и С. Впоследствие възниква и F227(L/C/V) или L234I в допълнение към V106 субституциите (двойни мутанти, които водят до повече от 100-кратно промяна).

Ламивудин

Резистентни на ламивудин варианти на HIV-1 са селектирани в клетъчна култура при участници, лекувани с ламивудин. Генотипният анализ показва, че резистентността се дължи на специфична субституция на аминокиселина в обратната транскриптаза на HIV-1 в кодон 184, която променя метионина до изолевцин или валин (M184V/I).

Тенофовир дизопроксил

HIV-1 изолатите, селектирани от тенофовир експресират K65R субституция в обратната транскриптаза на HIV-1 и показват 2-4 пъти намаляване на чувствителността към тенофовир. Освен това, K70E субституция в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирана от тенофовир и води до леко понижаване на чувствителността към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

В клинични изпитвания

Нелекувани възрастни участници

Доравирин

В проучванията DRIVE-FORWARD и DRIVE-HEAD Фаза 3, са включени нелекувани преди това пациенти (n = 747), където следните NNRTI субституции са част от изключващите критерии: 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.

Наблюдавана е следната новопоявила се резистентност в подгрупата за анализ на резистентността (участници с HIV-1 РНК повече от 400 копия на ml с вирусологичен неуспех или ранно прекратяване на участие в проучването и с данни за резистентност).

Таблица 3: Развитие на резистентност до седмица 96 при популация с дефиниран по протокол вирусологичен неуспех (PDVF популация) + популация с преждевременно прекъсване на участие в изпитването (early D/C популация)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Успешен генотип, n	15	18	32	33
Генотипна резистентност към				
DOR или контрола (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI основа	2**	0	6	5
Само M184I/V	2	0	4	4
Само K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI в DOR рамото: FTC/TDF (333) или ABC/3TC (50); NRTI в DRV+r рамо: FTC/TDF (335) или ABC/3TC (48)				
**Участници, получаващи FTC/TDF				
ABC = абакавир; FTC = емтрицитабин; DRV = дарунавир; r = ритонавир				

Новопоявилите се субституции, свързани с резистентност към доравирин в обратната транскриптаза, включват една или повече от следните мутации: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R и Y318Y/F.

Възрастни участници с вирусна супресия

DRIVE-SHIFT проучването включва пациенти с вирусна супресия (N=670) без анамнеза за неуспех на лечението (вж. точка “Клиничен опит”). Документираната липса на генотипна резистентност (преди започване на първо лечение) към доравирин, ламивудин и тенофовир е част от критериите за включване на пациенти, които са преминали от схеми, основани на протеазни (PI) или интегразни (INI) инхибитори. NNRTI субституциите, които са част от критериите за изключване са изброените по-горе (DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD), с изключение на RT субституциите K103N, G190A и Y181C (приети в DRIVE-SHIFT). Документиране на генотипната резистентност преди лечението не се изисква за пациенти, които са преминали от схема, основана на NNRTI.

При клиничното изпитване DRIVE-SHIFT няма участници, които развиват генотипна или фенотипна резистентност към DOR, 3TC или TDF по време на първите 48-седмици (незабавно преминаване, N=447) или на седмица 24 от лечението с Delstrigo (отложено преминаване N=209). Един участник развива RT M184M/I мутация и фенотипна резистентност към 3TC и FTC по време на лечението със схемата на изходно ниво. Нито един от 24-те участници (11 в групата с незабавно преминаване, 13 в групата с отложено преминаване) с NNRTI мутации на изходно ниво (RT K103N, G190A или Y181C) не е претърпял вирусологичен неуспех през седмица 48 или при прекратяване.

Педиатрични участници

При клиничното изпитване IMPAACT 2014 (Протокол 027) няма участници с вирусна супресия на изходно ниво, които да отговарят на критериите за анализ за резистентност. Един нелекуван участник, който отговаря на дефинирания по протокол критерий вирусологичен неуспех (определен като 2 последователни резултата ≥ 200 копия/ml от изследване за плазмена HIV-1 RNA) на или след седмица 24, е оценен за развитие на резистентност; не е установена поява на генотипна или фенотипна резистентност към доравирин, ламивудин или тенофовир.

Кръстосана резистентност

Не се проявява значима кръстосана резистентност между резистентни на доравирин HIV-1 варианти и ламивудин/емтрицитабин или тенофовир или между ламивудин- или тенофовир резистентни варианти и доравирин.

Доравирин

Направена е оценка на доравирин при ограничен брой пациенти с NNRTI резистентност (K103N n = 7, G190A n = 1); всички пациенти са със супресия на вируса до < 40 копия/ml в седмица 48. Не е установена гранична стойност за намалена чувствителност, в резултат на различните NNRTI субституции, която да се свързва с намаляване на клиничната ефикасност.

Лабораторните щамове на HIV-1, носители на честите NNRTI-свързани мутации K103N, Y181C или K103N/Y181C субституциите в обратната транскриптаза, показват по-малко от 3-кратно намаляване на чувствителността към доравирин в сравнение с дивия тип вирус при оценяване в присъствие на 100 % нормален човешки серум. В *in vitro* проучвания доравирин показва, че може да потисне следните NNRTI-свързани субституции: K103N, Y181C и G190A при клинично приложими концентрации.

Панел от 96 различни клинични изолата, съдържащи NNRTI-свързани мутации, са оценени за чувствителност към доравирин в присъствие на 10 % фетален говежди серум. Клиничните изолати, съдържащи субституция Y188L или субституции V106 в комбинация с A98G, H221Y, P225H, F227C или Y318F, показват повече от 100-кратно намалена чувствителност към доравирин. Други субституции водят до 5-10-кратна промяна (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клиничната значимост на 5-10-кратно намаляване на чувствителността не е известна.

Субституциите, свързани с резистентност в резултат на лечение с доравирин, може да доведат до кръстосана резистентност към ефавиренц, рилпивирин, невирапин и етравирин. От 8 участници, които са развили висока степен на резистентност към доравирин в основните проучвания, 6 са имали фенотипна резистентност към EFV и невирапин, 3 към рилпивирин и 3 – частична резистентност към етравирин въз основа на изследване PhenoSense на Monogram.

Ламивудин

Кръстосана резистентност е наблюдавана при NRTIs. M184I/V субституцията, обуславяща резистентност към ламивудин, води до резистентност към емтрицитабин. HIV-1 мутации, определящи резистентност към ламивудин, също водят до кръстосана резистентност и към диданозин (ddI). При някои участници, лекувани със зидовудин плюс диданозин, са се появили изолати, резистентни на много инхибитори на обратната транскриптаза, включително ламивудин.

Тенофовир дизопроксил

Наблюдавана е кръстосана резистентност сред NRTIs. K65R субституцията в HIV-1 RT, селектирана от тенофовир също така е селектирана и при някои HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с абакавир или диданозин. HIV-1 изолати със субституцията K65R също така показват намалена чувствителност към емтрицитабин и ламивудин. Следователно кръстосана резистентност сред тези NRTIs може да възникне при пациенти, чийто вирус е носител на K65R субституция. Клинично селектираната от тенофовир дизопроксил K70E субституция води до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир. HIV-1 изолати от пациенти (n = 20) чийто HIV-1 има средно 3 зидовудин-свързани субституции на аминокиселини на обратната транскриптаза (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E/N) показва 3,1-кратно намаляване на чувствителността към тенофовир. Участници, при които вирусът е с експресия на L74V RT субституция без свързани с резистентност към зидовудин субституции (n = 8) имат понижен отговор към тенофовир дизопроксил. Съществуват ограничени данни за пациенти с вирусна експресия за Y115F субституция (n = 3),

Q151M субституция (n = 2), или T69 инсерция (n = 4) в HIV-1 RT, като всички от тях имат понижен отговор в рамките на клиничните изпитвания.

Клиничен опит

Нелекувани възрастни участници

Ефикасността на доравирин при нелекувани с антиретровирусни средства участници, инфектирани с HIV-1 (n = 1494), се основава на анализите на данните в седмица 96 на две рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, активно контролирани изпитвания Фаза 3, (DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD). Вижте точката Резистентност за NNRTI субституции, които са част от изключващите критерии.

При DRIVE-FORWARD, 766 участници са рандомизирани и са получили поне 1 доза доравирин 100 mg или дарунавир + ритонавир 800+100 mg веднъж дневно, всеки в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (FTC/TDF) или абакавир/ламивудин (ABC/3TC), избран от изследователя. Медианата на възрастта на участниците на изходно ниво е 33 години (диапазон 18 до 69 години), 86 % са с брой на CD4⁺ Т-клетките по-голям от 200 клетки на mm³, като 84 % са мъже, 27 % не са бели, 4 % са с коинфекция с хепатит В и/или С, 10 % са с анамнеза за СПИН, 20 % имат HIV-1 РНК повече от 100 000 копия на ml, 13 % получават ABC/3TC и 87 % получават FTC/TDF; като тези характеристики са сходни между групите на лечение.

При DRIVE-AHEAD 728 участници са рандомизирани и са получили поне 1 доза доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) или ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (EFV/FTC/TDF) веднъж дневно. Медианата на възрастта на изходно ниво е 31 години (диапазон 18-70 години), 85 % са мъже, 52 % не са бели, 3 % са с коинфекция с хепатит В или С, 14 % са с анамнеза за СПИН, 21 % имат HIV-1 РНК > 100 000 копия на ml и 12 % са с брой на CD4⁺ Т-клетките < 200 клетки на mm³; като тези характеристики са сходни между групите на лечение.

Резултатите на седмица 48 и седмица 96 за проучванията DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD са представени в Таблица 4. Схемите на приложение, основани на доравирин, показват съпоставима ефикасност по демографски и прогностични фактори на изходно ниво.

Таблица 4: Резултати за ефикасност (< 40 копия/ml, моментен подход) в основните проучвания

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Седмица 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Разлика (95 % CI)	4,2 % (-1,4%, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Седмица 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Разлика (95 % CI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Резултат на седмица 48 (< 40 копия/ml) по изходни параметри				
HIV-1 РНК копия/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 %)
Брой CD4, клетки/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI основна терапия				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Вирусен подтип				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Различен от-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Средна промяна на CD4 от изходно ниво				
Седмица 48	193	186	198	188
Седмица 96	224	207	238	223

*На Седмица 96, някои участници с липсващ HIV-1 РНК са изключени от анализите.

Възрастни участници с вирусна супресия

Ефикасността на преминаването от изходна схема, съставена от два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза в комбинация с протеазен инхибитор (PI) усилен с ритонавир или кобицистат, или елвитегравир, усилен с кобицистат, или NNRTI, към Delstrigo е оценена в рандомизирано, отворено изпитване (DRIVE-SHIFT), при инфектирани с HIV-1 възрастни с вирусна супресия. Участниците трябва да са с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 40 копия/ml) на изходната си схема за най-малко 6 месеца преди включване в изпитването, без анамнеза за вирусологичен неуспех и документирана липса на RT субституции, обуславящи резистентност към доравирин, ламивудин и тенофовир (вж. точка "Резистентност"). Участниците са рандомизирани или да преминат към Delstrigo на изходното ниво [N= 447, група с незабавно преминаване (ISG)], или да останат на тяхната изходна схема до седмица 24, като в този момент те преминават към Delstrigo [N= 223, група с отложено преминаване (DSG)]. На изходно ниво медианата на възрастта на участниците е 43 години, 16 % са от женски пол и 24 % не са от бялата раса.

Въз основа на оценката на процента участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml при изпитването DRIVE-SHIFT, незабавното преминаване към Delstrigo показва не по-малка ефикасност на седмица 48 в сравнение с продължилите на изходна схема до седмица 24. Резултатите от лечението са показани в Таблица 5. Във всяка група на лечение резултатите на проучването през седмица 24 са съпоставими.

Таблица 5: Резултати за ефикасност (моментен подход) при проучване DRIVE-SHIFT

Резултат	Delstrigo Веднъж дневно ISG Седмица 48 N=447	Исходна схема DSG Седмица 24 N=223
HIV-1 РНК < 40 копия/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Разлика (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Процент (%) участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml според прилаганата изходна схема		
PI, усилен с ритонавир или кобицистат	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Елвитегравир, усилен с кобицистат	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Процент (%) участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml по брой на CD4⁺ Т-клетки на изходно ниво (клетки/mm³)		
< 200 клетки/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 клетки/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml[†]	3 %	4 %
Липса на вирусологични данни във времеия прозорец	8 %	3 %
Прекратено проучване поради НС или смърт [‡]	3 %	0
Прекратено проучване поради други причини [§]	4 %	3 %
Продължаващо проучване, но липсващи данни във времеия прозорец	0	0
*95 % CI за разликата в лечението се изчислява по метода на Mantel-Haenszel, коригиран за всяка група.		
[†] Включва участници, които прекратяват проучването лечение или проучването преди Седмица 48 за ISG или преди Седмица 24 за DSG поради липса или загуба на ефикасност и участници с HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml в периода на Седмица 48 за ISG и в периода на Седмица 24 за DSG.		
[‡] Включва участници, които са прекратили участието си поради нежелано събитие (НС) или смърт, ако това е довело до липса на вирусологични данни във времеия прозорец.		
[§] Другите причини включват: загуба за проследяване, неспазване на проучването лечение, лекарско решение, отклонение от протокола, отказ на участника.		
Исходна схема = PI, усилен с ритонавир или кобицистат (особено атазанавир, дарунавир или лопинавир), или елвитегравир, усилен с кобицистат, или NNRTI (особено ефавиренц, невирапин или рилпивирин), всеки един прилаган с два NRTI.		

Прекратяване поради нежелани събития

В DRIVE-AHEAD е наблюдаван по-малък процент участници, които са прекратили участие поради нежелано събитие до седмица 48 в групата Delstrigo (3,0 %) в сравнение с EFV/FTC/TDF групата (6,6 %).

Педиатрична популация

Ефикасността на DOR/3TC/TDF е оценена в отворено изпитване с едно рамо при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години (ИМРААСТ 2014 (Протокол 027)).

Медианата на възрастта на участниците на изходно ниво е 15 години (диапазон: 12 до 17), 58% са от женски пол, 78% са азиатци и 22% са чернокожи; медианата на броя на CD4+ Т-клетките е 713 клетки на mm³ (диапазон: 84 до 1 397). След преминаване към DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) от участниците с вирусна супресия остават със супресия (HIV-1 RNA < 50 копия/ml) на седмица 24 и 93% (40/43) остават със супресия (HIV-1 RNA < 50 копия/ml) на седмица 48.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Delstrigo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус -1 (HIV-1). Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Приложението на единична доза от една таблетка доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил при здрави доброволци (N = 24) на гладно дава съпоставими експозиции на доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил на тези при приложение на таблетки доравирин (100 mg) плюс таблетки ламивудин (300 mg) плюс таблетки тенофовир дизопроксил (245 mg). Приложението на единична таблетка Delstrigo с богата на мазнини храна при здрави доброволци води до 26 % повишаване на C₂₄ на доравирин, докато AUC и C_{max} не се повлияват значимо. C_{max} на ламивудин спада с 19 % при богата на мазнини храна, докато AUC не е значимо повлияна. C_{max} на тенофовир намалява с 12 % и AUC се повишава с 27 % при богата на мазнини храна. Тези разлики във фармакокинетиката не са клинично значими.

Доравирин

Фармакокинетиката на доравирин е проучена при здрави доброволци и при инфектирани с HIV-1. Фармакокинетиката на доравирин е сходна при здрави доброволци и инфектирани с HIV-1. Стационарно състояние обикновено се постига до Ден 2 при прилагане веднъж дневно, при индекс на кумулиране от 1,2 до 1,4 за AUC₀₋₂₄, C_{max}, и C₂₄. По-долу е представена фармакокинетиката на доравирин в стационарно състояние след приложение на 100 mg веднъж дневно на HIV-1 инфектирани участници на база на популационен фармакокинетичен анализ.

Параметър GM (%CV)	AUC ₀₋₂₄ µg•h/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Доравирин 100 mg Веднъж дневно	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: средно геометрично, %CV: геометричен коефициент на вариация

Абсорбция

След перорално прилагане максималните плазмени концентрации се достигат 2 часа след прилагането. Доравирин има изчислена абсолютна бионаличност от приблизително 64 % за таблетката от 100 mg.

Разпределение

Въз основа на данните от интравенозно приложение на микродоза, обемът на разпределение на доравирин е 60,5 l. Доравирин се свързва приблизително 76 % с плазмените протеини.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни, доравирин се метаболизира главно чрез CYP3A.

Елиминиране

Доравирин

Доравирин има терминален полуживот ($t_{1/2}$) приблизително 15 часа. Доравирин основно се елиминира чрез оксидативен метаболизъм, медиран от CYP3A4. Билиарната екскреция на непроменено активно вещество може да има принос към елиминирането на доравирин, но не се очаква този начин на елиминиране да е значим. Екскретирането на непроменено активно вещество с урината е незначително.

Ламивудин

След перорално приложение ламивудин бързо се абсорбира и екстензивно се разпределя. След многократно перорално приложение на ламивудин 300 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни при 60 здрави доброволци, C_{max} ($C_{max,ss}$) в стационарно състояние е $2,04 \pm 0,54$ микрограма на ml (средно \pm SD) и 24-часовото AUC ($AUC_{24,ss}$) в стационарно състояние е $8,87 \pm 1,83$ mcg•час на ml. Свързването с плазмените протеини е слабо. Приблизително 71 % от интравенозната доза ламивудин се открива като непроменено активно вещество в урината. Метаболизмът на ламивудин е несъществен като начин на елиминиране. При хората единственият известен метаболит е метаболит на транс-сулфоксид (приблизително 5 % на перорална доза след 12 часа). В повечето изпитвания с единична доза при инфектирани с HIV-1 или здрави участници с вземане на серумна проба за 24 часа след приложение, наблюдаваният среден полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) варира от 5 до 7 часа. При инфектираните с HIV-1, общият клирънс е $398,5 \pm 69,1$ ml/min (среден \pm SD).

Тенофовир дизопроксил

След перорално приложение на единична доза 245 mg тенофовир дизопроксил на инфектирани с HIV-1 участници на гладно, C_{max} се достига в рамките на 1 час. Стойностите на C_{max} и AUC са съответно $0,30 \pm 0,09$ микрограма на ml и $2,29 \pm 0,69$ μ g•час на ml. Бионаличността на тенофовир от тенофовир дизопроксил след перорално приложение при участници, с прием на гладно е приблизително 25 %. По-малко от 0,7 % от тенофовир се свързва с човешките плазмени протеини *in vitro* в диапазон от 0,01 до 25 микрограма на ml. Приблизително 70-80 % от интравенозната доза на тенофовир се открива като непроменено активно вещество в урината в рамките на 72 часа от приложението. Тенофовир се елиминира чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция с бъбречен клирънс при възрастни с CrCl по-висок от 80 ml на минута на $243,5 \pm 33,3$ ml за минута (средна стойност \pm SD). След перорално приложение терминалният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа. *In vitro* проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати на CYP450 ензимите.

Бъбречно увреждане

Доравирин

Бъбречната екскреция на доравирин е незначителна. В проучване, което сравнява 8 участници с тежка степен на бъбречно увреждане и 8 участници без бъбречно увреждане, експозицията при единична доза доравирин е с 31 % по-висока при участници с тежка степен на бъбречно увреждане. В популационен фармакокинетичен анализ, който включва участници с CrCl между 17 и 317 ml/min, бъбречната функция няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на доравирин. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Доравирин не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Ламивудин

Проучвания с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) са повишени при пациенти с бъбречна дисфункция поради понижения клирънс. На база данните за ламивудин, Delstrigo не се препоръчва при пациенти с CrCl < 50 ml/min.

Тенофовир дизопроксил

Фармакокинетичните параметри на тенофовир са определени след приложение на единична доза тенофовир дизопроксил 245 mg на 40 неинфектирани с HIV възрастни участници с различна степен на бъбречно увреждане, определено според изходния CrCl (нормална бъбречна функция при CrCl > 80 ml/min; лека степен на увреждане при CrCl = 50-79 ml/min; умерена при CrCl = 30-49 ml/min и тежка при CrCl = 10-29 ml/min). В сравнение с участници с нормална бъбречна функция, средната експозиция на тенофовир (% CV) нараства от 2,185 (12 %) ng•h/ml при участници с CrCl > 80 ml/min съответно до 3,064 (30 %) ng•h/ml, 6,009 (42 %) ng•h/ml и 15,985 (45 %) ng•h/ml при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на тенофовир при възрастни, които не са на хемодиализа с CrCl < 10 ml/min и при участници с терминален стадий на бъбречна болест, контролирано с перитонеална диализа или други форми на диализа, не е изследвана.

Чернодробно увреждане

Доравирин

Доравирин се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на доравирин в проучване, което сравнява 8 участници с умерена степен на чернодробно увреждане (класифицирани като скор В по Child-Pugh основно поради повишен скор за енцефалопатия и асцити) с 8 участници без чернодробно увреждане. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Доравирин не е проучван при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (скор С по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Ламивудин

Фармакокинетичните свойства на ламивудин са определени при участници с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Фармакокинетичните параметри не се променят с намаляване на чернодробната функция. Безопасността и ефикасността на ламивудин не са установени при наличие на декомпенсирана чернодробна болест.

Тенофовир дизопроксил

Фармакокинетиката на тенофовир след прием на доза 245 mg тенофовир дизопроксил е изследвана при здрави индивиди и такива с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир при участници с чернодробно увреждане и здрави индивиди.

Педиатрична популация

Средните експозиции на доравирин са сходни при 54 педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години и с телесно тегло поне 35 kg, които получават доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил в IMPAАСТ 2014 (Протокол 027), в сравнение с тези при възрастни след приложение на доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил. Експозициите на ламивудин и тенофовир при педиатрични участници след приложението на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил са сходни на тези при възрастни след приложение на ламивудин и тенофовир дизопроксил (Таблица 6).

Таблица 6: Фармакокинетика на доравирин, ламивудин и тенофовир в стационарно състояние след приложение на доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години и с телесно тегло поне 35 kg

Параметър*	Доравирин [†]	Ламивудин [‡]	Тенофовир [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Представено като средно геометрично (%CV: геометричен коефициент на вариация)
[†]От популационния PK анализ (n=54)
[‡]От интензивния PK анализ (n=10)
Съкращения: AUC=площ под кривата концентрация-време; C_{max}=максимална концентрация;
C₂₄=концентрация на 24 часа

Старческа възраст

Въпреки, че е включен ограничен брой участници на възраст на и над 65 години (n = 36), не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на доравирин при участници на възраст най-малко 65 години в сравнение с участници под 65 години в изпитване Фаза 1 или в популационния фармакокинетичен анализ. Фармакокинетиката на ламивудин и тенофовир не е изследвана при участници над 65 години. Не се налага корекция на дозата.

Пол

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики между жени и мъже за доравирин, ламивудин и тенофовир.

Раса

Доравирин

Проведеният популационен фармакокинетичен анализ на доравирин при здрави и инфектирани с HIV-1 участници не установява клинично значими расови разлики във фармакокинетиката на доравирин.

Ламивудин

Няма значими или клинично важни расови разлики във фармакокинетиката на ламивудин.

Тенофовир дизопроксил

Броят на лицата от расови и етнически групи, различни от принадлежащите към бялата раса, е недостатъчен, за да се определят адекватно възможните фармакокинетични разлики сред тези популации след приложение на тенофовир дизопроксил.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Доравирин

Проведени са проучвания за репродукцията с перорално прилаган доравирин при плъхове и зайци при експозиции приблизително 9 пъти (плъхове) и 8 пъти (зайци) експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (RHD) без никакъв ефект върху ембриофеталното (плъхове и зайци) или пре/постнаталното (плъхове) развитие. Проучвания при бременни плъхове и зайци показват, че доравирин преминава във фетуса през плацентата, с фетални

плазмени концентрации до 40 % (зайци) и 52 % (плъхове) от концентрациите при майките, наблюдавани в гестационен ден 20.

След перорално приложение доравирин се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация, при концентрации в млякото приблизително 1,5 пъти майчините плазмени концентрации.

Ламивудин

Ламивудин не е тератогенен при проучвания с животни, но има индикации за нарастване на ранна ембрионална смърт при зайците при сравнително ниски системни експозиции, сравними с тези, достигани при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Тенофовир дизопроксил

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефекти върху чифтосването, фертилитета, бременността или ембрионалните параметри. Въпреки това, тенофовир дизопроксил намалява индекса на жизнеспособност и теглото у малките при проучвания за peri-постнатална токсичност при токсични за майките дози.

Канцерогенност

Доравирин

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на перорален доравирин при мишки и плъхове не показват наличие на канцерогенен потенциал при изчислени експозиции до 6 пъти (мишки) и 7 пъти (плъхове) експозициите при хора при RHD.

Ламивудин

Дългосрочните проучвания за канцерогенност на ламивудин при мишки и плъхове не показват наличие на канцерогенен потенциал при изчислени експозиции до 12 пъти (мишки) и 57 пъти (плъхове) над експозициите при хора при RHD.

Тенофовир дизопроксил

Проучванията за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки показват ниска честота на дуоденални тумори при изключително високи дози при мишки. Няма вероятност тези тумори да са от значение при хората.

Мутагенност

Доравирин

В серия от проведени *in vitro* или *in vivo* тестове доравирин не е генотоксичен.

Ламивудин

Ламивудин е мутагенен в изследване върху L5178Y миши лимфом и кластогенен при цитогенетично изследване в култура на човешки лимфоцити. Ламивудин не е мутагенен в тестове за микробна мутагенност, в *in vitro* изследване на клетъчна трансформация, при микронуклеарен тест на плъхове, при цитогенетично изследване на костен мозък на плъхове и в тестове за ДНК синтез извън S-фазата (*unscheduled DNA synthesis*) в черния дроб на плъхове.

Тенофовир дизопроксил

Тенофовир дизопроксил е мутагенен в *in vitro* тест с миши лимфом и отрицателен в *in vitro* тест за бактериална мутагенност (тест на Ames). При *in vivo* миши микронуклеарен тест тенофовир дизопроксил дава отрицателен резултат, когато се прилага на мъжки мишки.

Нарушение на фертилитета

Доравирин

Няма ефект върху фертилитета, чифтосването или ранното ембрионално развитие, когато доравирин се прилага на плъхове до 7 пъти експозицията при хора при RHD.

Ламивудин

Ламивудин не се отразява на мъжкия или женския фертилитет при плъхове.

Тенофовир дизопроксил

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или феталните параметри.

Токсичност при многократно прилагане

Доравирин

Приложението на доравирин в проучвания за токсичност при животни не се свързва с някаква токсичност.

Ламивудин

Приложението на ламивудин в проучвания за токсичност при животни при високи дози не се свързва с токсичност за никой основен орган. При най-високите дозови нива се наблюдават незначителни ефекти върху показателите за чернодробна и бъбречна функция, наред със случайни редукиции на теглото на черния дроб. Забелязаните клинично значими ефекти са редуциране на броя на червените кръвни клетки и неутропения.

Тенофовир дизопроксил

Находките от проучванията за токсичност при многократно приложение при плъхове, кучета и маймуни с експозиция по-висока или равна на нивата на клиничната експозиция при хора и от възможна значимост при клиничната употреба включват промени в бъбреците и костите и намаляване на серумната концентрация на фосфати. Костната токсичност е диагностицирана като остеомаляция (маймуни) и намалена костна минерална плътност (BMD) (плъхове и кучета). Костната токсичност при млади възрастни плъхове и кучета се появява при експозиции ≥ 5 -пъти експозицията при педиатрични или възрастни пациенти; костна токсичност се проявява при ювенилни инфектирани маймуни при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40 -пъти експозицията при пациенти). Находките при проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намаляване на интестиналната абсорбция на фосфат и потенциално вторично намаляване на BMD, свързано с активното вещество.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий (E468)
Хипромелозен ацетат сукцинат
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие

Карнаубски восък (E903)
Хипромелоза (E464)

Железен оксид, жълт (E172)
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Не отстранявайте сушителя. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова капачка, със сушител силикагел.

Налични са следните видове опаковки:

- 1 бутилка по 30 филмирани таблетки
- 90 филмирани таблетки (3 бутилки по 30 филмирани таблетки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg филмирани таблетки
доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин; 300 mg ламивудин и 245 mg тенофовир дизопроксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да се гълтат цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Delstrigo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg филмирани таблетки
доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин, 300 mg ламивудин и 245 mg тенофовир дизопроксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да се гълтат цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg филмирани таблетки доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил (doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Delstrigo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Delstrigo
3. Как да приемате Delstrigo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Delstrigo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Delstrigo и за какво се използва

Какво представлява Delstrigo

Delstrigo се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция. Той принадлежи към група лекарства, които се наричат „антиретровирусни лекарства“.

Delstrigo съдържа активните вещества:

- Доравирин – нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ)
- Ламивудин – нуклеозиден аналог инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- Тенофовир дизопроксил - нуклеозиден аналог инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)

За какво се използва Delstrigo

Delstrigo се използва за лечение на ХИВ инфекция при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с телесно тегло поне 35 kg. ХИВ е вирусът, който причинява СПИН (придобит имунодефицитен синдром). Не трябва да приемате Delstrigo, ако Вашият лекар Ви е казал, че вирусът, който причинява Вашата инфекция е резистентен към някои от лекарствата в Delstrigo.

Как действа Delstrigo

Delstrigo действа като не позволява на ХИВ да произвежда още вируси в тялото Ви. Това ще помогне, като:

- намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (това се нарича „вирусен товар“)
- повиши броя на белите кръвни клетки наречени „CD4⁺ Т“. Това може да направи имунната Ви система по-силна, което може да намали Вашия риск от преждевременна смърт или развитие на инфекции, защото имунната Ви система е слаба.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Delstrigo

Не приемайте Delstrigo

- ако сте алергични към доравирин, ламивудин или тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.
- ако приемате някои от следните лекарства:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за гърчове)
 - рифампицин, рифапентин (лекарства за туберкулоза)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растително лекарство, използвано при депресия и тревожност) или продукти, които го съдържат
 - митотан (лекарство за лечение на рак)
 - ензалутамид (лекарство за лечение на рак на простатата)
 - лумакафтор (лекарство за лечение на кистозна фиброза)

Не приемайте Delstrigo, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Delstrigo. Вижте също и списъка в точка „Други лекарства и Delstrigo“.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемате Delstrigo.

Влошаване на инфекцията с хепатит В

Ако имате ХИВ и хепатит В, то Вашият хепатит В може да се влоши, в случай че спрете да приемате Delstrigo. Може да се наложи да Ви се правят кръвни изследвания в продължение на няколко месеца след спиране на лечението. Обсъдете Вашата терапия за хепатит В с лекаря си.

Нови или влошаващи се бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност

Това може да се случи при някои хора, които приемат Delstrigo. Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери бъбречната функция преди и по време на лечението с Delstrigo.

Проблеми с костите

Това може да се случи при някои хора, които приемат Delstrigo. Костните проблеми включват болки в костите и омекване или изтъняване на костите (което може да доведе до фрактури). Могат да се появят и болки в ставите и мускулите или мускулна слабост. Може да се наложи Вашият лекар да Ви направи допълнителни изследвания за да провери състоянието на костите.

Синдром на имунна реактивация

Това може да се случи когато започнете да приемате всяко от лекарствата за ХИВ, включително Delstrigo. Иmunната Ви система може да стане по-силна и да започне да се бори с инфекции, които са били скрити в тялото Ви от дълго време. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нови симптоми след започване на приема на Вашето лекарство за ХИВ.

Може също да настъпят автоимунни нарушения (заболявания, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или с телесно тегло по-малко от 35 kg. Употребата на Delstrigo при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло по-малко от 35 kg все още не е проучена.

Други лекарства и Delstrigo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е необходимо, защото някои лекарства могат да повлияят на действието на Delstrigo и Delstrigo може да повлияе на действието на други лекарства.

Има някои лекарства, които не трябва да приемате с Delstrigo. Вижте списъка в точка „Не приемайте Delstrigo“.

Говорете с Вашия лекар преди да приемете следните лекарства с Delstrigo, тъй като може да е необходимо лекарят Ви да промени дозата на Вашите лекарства:

- бозентан (лекарство за лечение на заболяване на белите дробове)
- дабрафениб (лекарство за лечение на рак на кожата)
- лезинурад (лекарство за лечение на подагра)
- модафинил (лекарство за лечение на прекомерна сънливост)
- нафцилин (лекарство за лечение на някои бактериални инфекции)
- рифабутин (лекарство за лечение на някои бактериални инфекции, например туберкулоза)
- телотрилат етил (лекарство за лечение на диария при хора с карциноиден синдром)
- тиоридазин (лекарство за лечение на психични заболявания, като например шизофрения)

Ако Вашият лекар реши, че трябва да приемате тези лекарства с Delstrigo, Вашият лекар ще Ви предпише доравирин 100 mg таблетка, която да се приема ежедневно, приблизително 12 часа след дозата на Delstrigo.

Вашият лекар може да проверява кръвните Ви показатели или да проследява за нежелани реакции, в случай че приемате следните лекарства с Delstrigo:

- ледипасвир/софосбувир (лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С)
- сиролimus (лекарство, използвано за контрол на имунния отговор на организма Ви след трансплантация)
- софосбувир/велпатасвир (лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С)
- такролимус (лекарство, използвано за контрол на имунния отговор на организма Ви след трансплантация)
- лекарства (обикновено течни), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар за рисковете и ползите от приема на Delstrigo. За предпочитане е да избягвате употребата на Delstrigo по време на бременност. Това се налага, тъй като продуктът не е проучван при бременност и не е известно дали Delstrigo ще навреди на бебето Ви, докато сте бременна.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание когато шофирате, карате велосипед или работите с машини, ако се чувствате уморени, замаяни или сънливи след приема на това лекарство.

Delstrigo таблетките съдържат лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към лактоза, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Delstrigo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Delstrigo представлява пълна схема, прилагана като една таблетка, за лечението на ХИВ инфекция.

Колко трябва да приемате

Препоръчителната доза е 1 таблетка веднъж дневно.

Ако приемате определени лекарства може да се наложи Вашия лекар да промени количеството на доравирин, което приемате. Вижте точка „Други лекарства и Delstrigo“ за списъка с лекарства.

Как да приемате това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла (не я чупете или дъвчете).
- Това лекарство може да се приема с храна или между храненията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Delstrigo

Не приемайте повече от препоръчителната доза. Ако случайно сте приели повече, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Delstrigo

- Важно е да не пропускате дози на Delstrigo.
- Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, след като си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза в рамките на 12 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди.
- Не приемайте две дози Delstrigo по едно и също време, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни какво да направите, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Delstrigo

Не оставайте без таблетки Delstrigo. Изпълнете отново рецептата си или говорете с Вашия лекар преди да сте изчерпали изцяло Вашето количество Delstrigo.

Ако спрете приема на Delstrigo, ще се наложи Вашият лекар да проверява често здравословното Ви състояние и да Ви прави редовни кръвни изследвания в продължение на няколко месеца, за да проверява ХИВ инфекцията Ви. Ако имате ХИВ и хепатит В инфекция е особено важно да не спирате Вашето лечение с Delstrigo без преди това да сте говорили с Вашия лекар. Някои пациенти имат кръвни изследвания или симптоми, които показват, че хепатитът им се е влошил след спиране на ламивудин или тенофовир дизопроксил (две от трите активни съставки на Delstrigo). Ако се спре приема на Delstrigo, Вашият лекар може да Ви препоръча да подновите лечението си за хепатит В. Може да се нуждаете от кръвни изследвания за проверка как функционира черният Ви дроб в продължение на 4 месеца след спиране на лечението. При някои пациенти с напреднала чернодробна болест или цироза, не се препоръчва спиране на лечението, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да се окаже животозастрашаващо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Не спирайте приема на това лекарство преди първо да сте говорили с Вашия лекар.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души:

- необичайни сънища, безсъние (инсомния)
- главоболие, замаяност, сънливост
- кашлица, назални симптоми
- гадене, диария, болка в корема, повръщане, газове (флатуленция)
- косопад, обрив
- мускулни симптоми (болка, скованост)
- чувство на умора, висока температура

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- повишени нива на чернодробните ензими (АЛАТ)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души:

- кошмари, депресия, тревожност, раздразнителност, обърканост, мисли за самоубийство
- трудна концентрация, проблеми с паметта, изтръпване на ръцете и краката, мускулна скованост, лошо качество на съня
- високо кръвно налягане
- запек, дискомфорт в корема, подут или балониран корем (раздуване на корема), нарушено храносмилане, меки изпражнения, спазми в корема, чести изхождания, възпаление на панкреаса (панкреатит), което причинява болка в корема, повръщане
- сърбеж
- ставна болка, разрушаване на мускулната тъкан, мускулна слабост
- общо чувство на слабост, общо чувство на неразположение

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- намален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви (неутропения)
- намален брой червени кръвни клетки в кръвта (анемия)
- понижаване нивата на тромбоцитите в кръвта Ви (може да кървите по-лесно)
- понижени нива на фосфат
- намалени нива на калий в кръвта
- повишени нива на креатин в кръвта Ви
- повишени нива на чернодробните ензими (АСАТ)
- повишени нива на липаза
- повишени нива на амилаза
- понижени нива на хемоглобин

Мускулната болка, мускулната слабост и пониженията в стойностите на калия или фосфати в кръвта могат да се появят в резултат на увреждане на бъбречните тубулни клетки.

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души:

- агресия, халюцинации, трудно приспособяване към промени, промени в настроението, ходене насън
- затруднено дишане, уголемени сливици
- чувство за непълно изхождане

- увеличени размери на черния дроб или отлагане на мазнини в черния дроб, пожълтяване на кожата или очите, болка в корема (абдоминална), причинена от възпаление на черния дроб
- възпаление на кожата поради алергия, зачервяване на бузите, носа, брадичката или челото, неравен обрив или пъпки по лицето, подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- мускулна слабост, отслабване на костите (с болка в костите и понякога водещо до фрактури)
- бъбречно увреждане, камъни в бъбреците, бъбречна недостатъчност, увреждане на тубулни клетки на бъбреците, бъбречно увреждане, свръхпроизводство на урина и чувство на жажда
- болка в гърдите, чувство на студ, болка, жажда

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- понижени нива на магнезий
- лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта)
- повишени нива на креатинфосфокиназа

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 души:

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (аплазия на червените кръвни клетки)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да предоставите повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Delstrigo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:”
- Бутилката съдържа сушител, който защитава таблетките от влага. Може да има повече от един в бутилката. Дръжте сушителя вътре в бутилката и не го изхвърляйте докато не приключите с приема на цялото количество от лекарството.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази на влага.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Delstrigo

- Активни вещества: 100 mg доравирин, 300 mg ламивудин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат)
- Други съставки: кроскармелоза натрий E468, хипромелозен ацетат сукцинат, магнезиев стеарат E470b, микрокристална целулоза E460, колоиден безводен силициев диоксид E551, натриев стеарилфумарат. Таблетките са филмирани с материал за покритието,

съдържащ следните съставки: карнаубски восък E903, хипромелоза E464, жълт железен оксид E172, лактоза монохидрат, титанов диоксид E171 и триацетин E1518.

Как изглежда Delstrigo и какво съдържа опаковката

Delstrigo е наличен като жълта, овална филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение с логото на фирмата и "776" от едната страна и гладка от другата.

Налични са следните видове опаковки:

- 1 бутилка по 30 филмирани таблетки
- 90 филмирани таблетки (3 бутилки по 30 филмирани таблетки)

Не всички видове опаковки могат да са налични във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Polska

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@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.