

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini, 300 mg lamivudiini (3TC) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili tenofoviirdisoproksiilfumaraadina (TDF).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8,6 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane ovaalne tablett mõõtudega 21,59 mm x 11,30 mm, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja „776“ ning teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Delstrigo on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, kellel puudub varasem või olemasolev tõendatud resistentsus mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI) klassi, lamivudiini või tenofoviiri suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Delstrigo on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks ka 12-aastastele ja vanematele noorukitele kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellel puudub varasem või olemasolev tõendatud resistentsus NNRTI klassi, lamivudiini või tenofoviiri suhtes ja kellel on esinenud toksilisust, mis välistab teiste, tenofoviirdisoproksiili mittesisaldavate raviskeemide kasutamise (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Delstrigo soovitatav annus on üks 100/300/245 mg tablett suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Annuse kohandamine

Kui Delstrigot manustatakse koos rifabutiiniga, tuleb doraviriini annust suurendada 100 mg-ni kaks korda ööpäevas. Selleks lisatakse üks 100 mg doraviriini tablett (ainsa toimeainena), mis tuleb võtta ligikaudu 12 tundi pärast Delstrigo annust (vt lõik 4.5).

Doraviriini manustamist koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole hinnatud, kuid oodata on doraviriini kontsentratsioonide vähenemist. Kui samaaegne manustamine koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt dabrafeniib, lesinuraad, bosentaan, tioridasiin, naftsilliin, modafiniil,

telotristaatetüül) on vältimatu, tuleb võtta üks 100 mg doraviriini tablett ööpäevas, ligikaudu 12 tundi pärast Delstrigo annust (vt lõik 4.5).

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb Delstrigo annus võtmata ja möödunud on vähem kui 12 tundi tavalisest ravimi võtmise ajast, peab patsient võtma Delstrigo nii kiiresti kui võimalik ja jätkama tavapärase annustamisskeemiga. Kui patsient on unustanud Delstrigo annuse võtmata ja möödunud on rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta ning selle asemel võtab ta järgmise annuse plaanipärasel ajal. Patsient ei tohi võtta korraga 2 annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Doraviriini, lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiili kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on vähe andmeid. Puuduvad tõendid, et eakad patsiendid vajaksid teistsugust annust võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega (vt lõik 5.2). Selles vanuserühmas on soovitatav eriline ettevaatus seoses ealiste muutustega, nagu neerufunktsiooni vähenemine (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Patsientidel hinnangulise kreatiini kliirensiga (CrCl) ≥ 50 ml/min ei ole vaja Delstrigo annust kohandada.

Delstrigoga ei tohi ravi alustada patsientidel, kelle hinnanguline CrCl on < 50 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Ravi Delstrigoga tuleb katkestada, kui hinnanguline CrCl langeb alla 50 ml/min (vt lõik 4.4). Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on nõutav lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiili annuste intervallide kohandamine, mis ei ole kombinatsioonitabletiga teostatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja doraviriini/lamivudiini/tenofoviirdisoproksiili annust kohandada. Doraviriini ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Ei ole teada, kas raske maksakahjustusega patsientidel suureneb doraviriini ekspositsioon. Seetõttu on soovitatav ettevaatus doraviriini/lamivudiini/tenofoviirdisoproksiili manustamisel raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Lapsed

Delstrigo ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel või kehakaaluga vähem kui 35 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Delstrigot peab võtma suu kaudu, üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma; ravim tuleb tervelt alla neelata (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine ravimpreparaatidega, mis on tugevad tsütokroom P450 CYP3A ensüümi indutseerijad, on vastunäidustatud, sest on oodata doraviriini plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist, mis võib vähendada Delstrigo efektiivsust (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Sellised ravimpreparaadid on näiteks (loetelu ei ole ammendav):

- karbamasepiin, okskarbasetiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- rifampitsiin, rifapentiin
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)
- mitotaan
- ensalutamiid

- lumakaftoor

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

NNRTI asendused ja doraviriini kasutamine

Doraviriini ei ole hinnatud patsientidel, kellel on esinenud varasem viroloogiline ebaõnnestumine mis tahes teise retroviirusvastase ravi puhul. NNRTI-ga seotud mutatsioonid, mis tuvastati sõeluuringuga, olid üheks välistamiskriteeriumiks IIb/III faasi uuringutes. Tundlikkuse vähenemise murdepunkti, mis on mitmesuguste NNRTI asenduste tagajärg ja seotud kliinilise efektiivsuse langusega, ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1). Puuduvad piisavad kliinilised tõendid, mis toetaksid doraviriini kasutamist HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel on tõendatud resistentsus NNRTI klassi suhtes.

Masked naha kõrvaltoimed (SCAR)

Turuletulekujärgselt on seoses doraviriini sisaldavate raviskeemidega teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), sh Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) / toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) (vt lõik 4.8). Ravimit määrates tuleb patsiente teavitada nende kõrvaltoimete nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Neile reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb viivitamatult lõpetada doraviriini sisaldava raviskeemi kasutamine ja kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele). Vajalik on hoolikalt jälgida patsiendi kliinilist seisundit ja alustada sobivat ravi. Kui patsiendil on doraviriini sisaldava raviskeemi kasutamise ajal tekkinud tõsine reaktsioon, nt TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi doraviriini sisaldavate raviskeemidega enam kunagi taas alustada.

B-hepatiidi raskekujuline äge halvenemine HIV-1 ja HBV koinfektsiooniga patsientidel

Kõiki HIV-1 patsiente tuleb enne retroviirusvastase ravi alustamist testida B-hepatiidi viiruse (HBV) kandluse suhtes.

HIV-1 ja HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes katkestasid ravi lamivudiini või tenofoviirdisoproksiiliga (Delstrigo kaks komponenti), on teatatud B-hepatiidi raskekujulisest ägedast halvenemisest (nt maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus). HIV-1 ja HBV koinfektsiooniga patsiente tuleb hoolikalt jälgida nii kliiniliselt kui ka määrates laborianalüüse vähemalt mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Delstrigoga. Vajadusel võib olla põhjendatud alustada B-hepatiidi vastast ravi, eeskätt kaugelearenenud maksahaiguse või maksatsirroosiga patsientidel, sest ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksadekompensatsiooni ja maksapuudulikkuseni.

Neerukahjustuse teke või süvenemine

Delstrigo komponendi tenofoviirdisoproksiili kasutamisel on teatatud neerukahjustusest, sh ägeda neerupuudulikkuse ja Fanconi sündroomi (neerutuubulite kahjustus koos raske hüpofosfateemiaga) juhud.

Tuleb hoiduda Delstrigo kasutamisest samaaegselt või peagi pärast nefrotoksiliste ravimpreparaatide kasutamist (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid [MSPVA-d] suurtes annustes või mitme ravimina) (vt lõik 4.5). On teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest pärast MSPVA suurte annustega või mitme MSPVA-ga ravi alustamist neerufunktsiooni häire riskiteguritega HIV-infektsiooniga patsientidel, kes olid stabiilsed ravi ajal tenofoviirdisoproksiiliga. Mõned patsiendid vajasisid haiglaravi ja neeruasendusravi. Vajadusel tuleb neerufunktsiooni häire riskiga patsientidel kaaluda MSPVA alternatiivide kasutamist.

Püsiv või tugevnev luuvalu, valu jäsemetes, luumurrud ja/või lihasvalu või -nõrkus võivad olla proksimaalse renaalse tubulopaatia ilminguteks, mille korral tuleb riskipatsientidel kohe hinnata neerufunktsiooni.

Soovitav on kõigil patsientidel määrata hinnanguline CrCl enne ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele vajadusele ka ravi ajal Delstrigoga. Neerufunktsiooni häire riskiga patsientidel (sh patsiendid, kellel on varem esinenud neeruprobleeme ravi ajal adefoviirdipivoksiiliga) on soovitatav määrata hinnanguline CrCl, fosfori sisaldus seerumis, glükoos uriinis ja valk uriinis enne ravi alustamist Delstrigoga ning ravi ajal Delstrigoga jälgida sagedamini neerufunktsiooni, lähtudes patsiendi meditsiinilisest seisundist.

Lamivudiin ja tenofoviirdisoproksiil erituvad põhiliselt neerude kaudu. Ravi Delstrigoga tuleb katkestada, kui hinnanguline CrCl langeb alla 50 ml/min, sest annustevahelise intervalli kohandamine, mis on nõutav lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiili puhul, ei ole fikseeritud annusekombinatsioonis tabletiga teostatav (vt lõik 4.2).

Luukoe kadu ja mineraliseerumisdefektid

Luu mineraalne tihedus

HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute kliinilistes uuringutes seostati tenofoviirdisoproksiili luu mineraalse tiheduse (LMT) veidi intensiivsema vähenemisega ja luumetabolismi biokeemiliste markerite suurenemisega, mis viitab võrdlusravimite intensiivsemale luuainevahetusele. Ka seerumi paratüreoidhormooni ja 1,25-D-vitamiini sisaldused olid tenofoviirdisoproksiili saanud isikutel suuremad. Teistes uuringutes (prospektiivsed ja ristuvad läbilõikeuuringud) täheldati enim väljendunud LMT vähenemisi patsientidel, kes said tenofoviirdisoproksiili osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit.

Luu kõrvalekalded (harvadel juhtudel soodustavad luumurdude teket) võivad olla seotud neerude proksimaalse tubulopaatiaga.

LMT ja biokeemiliste markerite muutustega seotud tenofoviirdisoproksiili mõju luustiku pikaajalisele tervisele ja luumurruriskile tulevikus, on teadmata. HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel on anamneesis patoloogilisi luumurde või teisi osteoporoosi või luukoe vähenemise riskitegureid, tuleb kaaluda LMT määramist. Ehkki täiendava kaltsiumi ja D-vitamiini manustamise mõju ei ole uuritud, võib see olla kasulik kõigile patsientidele. Kui kahtlustatakse luukoe kõrvalekaldeid, tuleb konsulteerida spetsialistiga.

Mineraliseerumisdefektid

Tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seoses on teatatud osteomalaatsia juhtudest, mis olid seotud neerude proksimaalse tubulopaatiaga, avaldusid luuvaluna või jäsemete valuna ning võisid soodustada luumurdude teket. Neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudel on teatatud ka artralgiast ja lihasvalust või -nõrkusest. Kui neerufunktsiooni häire riskiga patsientidel esineb tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimite kasutamisel püsivaid või tugevnevaid luu- või lihassümptomeid, tuleb arvestada hüpofosfateemia ja neerude proksimaalse tubulopaatiaga seotud sekundaarse osteomalaatsia võimalusega (vt lõik 4.4).

Samaaegne manustamine teiste viirusvastaste ravimitega

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt teiste lamivudiini sisaldavate ravimpreparaatidega ega teiste tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi ega adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimpreparaatidega (vt lõik 4.5).

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada koos doraviriiniga, välja arvatud juhul kui see on vajalik annuse kohandamiseks (nt koos rifabutiiniga) (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Kasutamine koos CYP3A indutseerijatega

Ettevaatus on vajalik doraviriini määramisel koos ravimpreparaatidega, mis võivad vähendada doraviriini ekspositsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Patsientidel, kes said retroviirusvastast kombinatsioonravi, on teatatud immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomist. Retroviirusvastase kombinatsioonravi algfaasis võib patsientidel immuunsüsteemi vastuse tõttu tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes (nagu *Mycobacterium avium* infektsioon, tsütomegaloviirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia [PCP, *Pneumocystis carinii* pneumoonia] või tuberkuloos), mis võib vajada täiendavat hindamist ja ravi.

Samuti on seoses immuunsüsteemi reaktivatsiooniga teatatud autoimmuunhäiretest (nagu Graves'i tõbi, autoimmuunhepatiit, polümüüsiit ja Guillain-Barré sündroom); aeg haiguse avaldumiseni on aga varieeruvam ning haigus võib ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Laktoos

Delstrigo sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Delstrigo sisaldab HIV-1 infektsiooni täielikku raviskeemi; seetõttu ei tohi Delstrigot manustada koos teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega. Teave võimalikest koostoimetest teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega ei ole saadaval.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Delstrigo sisaldab doraviriini, lamivudiini ja tenofoviirdisopoksiili, seetõttu on kõik nende ravimite eraldi kasutamisel tuvastatud koostoimed asjakohased ka Delstrigo puhul ja neid kirjeldatakse tabelis 1.

Teiste ravimpreparaatide mõju doraviriinile, lamivudiinile ja tenofoviirdisopoksiilile

Doraviriin

Doraviriini metabolism toimub peamiselt CYP3A vahendusel ning ravimpreparaadid, mis indutseerivad või inhibeervad CYP3A mõjutavad eeldatavasti doraviriini kliirensit (vt lõik 5.2). Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili ei tohi manustada samaaegselt ravimpreparaatidega, mis on tugevad CYP3A ensüümi indutseerijad, sest see põhjustab eeldatavasti doraviriini plasmakontsentratsioonide märkimisväärt vähenemist, mis võib vähendada doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili efektiivsust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Samaaegne manustamine koos mõõduka CYP3A indutseerija rifabutiiniga vähendas doraviriini kontsentratsioone (vt tabel 1). Kui Delstrigot manustatakse samaaegselt rifabutiiniga, tuleb ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili annust manustada 100 mg doraviriini annus (vt lõik 4.2).

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili samaaegset manustamist koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole hinnatud, kuid oodata on doraviriini kontsentratsioonide vähenemist. Kui samaaegne manustamine koos teiste mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt dabrafeniib, lesinuraad, bosentaan, tioridasiin, naftsilliin, modafiniil, telotristaatetüül) on vältimatu, tuleb ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili annust manustada 100 mg doraviriini annus (vt lõik 4.2).

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisopoksiili samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis on CYP3A inhibiitorid, võib põhjustada doraviriini plasmakontsentratsioonide suurenemist. Siiski ei ole doraviriini samaaegsel manustamisel koos CYP3A inhibiitoritega vaja annust kohandada.

Lamivudiin

Lamivudiin eritub peamiselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel (vt lõik 5.2), seetõttu võib doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis vähendavad neerufunktsiooni või konkureerivad aktiivsel tubulaarsel sekretsioonil, suurendada lamivudiini kontsentratsioone seerumis.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiil eritub peamiselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel (vt lõik 5.2), seetõttu võib doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine ravimpreparaatidega, mis vähendavad neerufunktsiooni või konkureerivad aktiivsel tubulaarsel sekretsioonil OAT1, OAT3 või MRP4 kaudu, suurendada tenofoviiri kontsentratsioone seerumis.

Tulenevalt tenofoviirdisoproksiili komponendist doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili preparaadis tuleb hoiduda ravimi kasutamisest samaaegselt või peagi pärast nefrotoksilisi ravimeid. Sellised ravimid on muuhulgas näiteks (loetelu ei ole ammendav) atsikloviir, tsidofoviir, gantsikloviir, valatsikloviir, valgantsikloviir, aminoglükosiidid (nt gentamütsiin) ja MSPVA-d suurtes annustes või mitme ravimina (vt lõik 4.4).

Doraviriini, lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiili mõju teistele ravimpreparaatidele

Doraviriin

Doraviriini annus 100 mg üks kord ööpäevas ei oma tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju nende ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonidele, mille imendumine ja/või eritumine sõltuvad transportvalkudest või mille metabolism toimub CYP ensüümide vahendusel.

Kuid doraviriini manustamine koos tundliku CYP3A substraadi midasolaamiga põhjustas midasolaami ekspositsiooni vähenemise 18% võrra, mis viitab, et doraviriin võib olla nõrk CYP3A indutseerija. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust doraviriini samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, mis on tundlikud CYP3A substraadid ja mille terapeutiline vahemik on kitsas (nt takroliimus ja siroliimus).

Lamivudiin

Lamivudiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP ensüüme.

Tenofoviir

In vitro eksperimentide tulemuste ja tenofoviiri teadaoleva eliminatsiooniraja põhjal on võimalus CYP poolt vahendatud koostoimete tekkeks tenofoviiri ja teiste ravimpreparaatide vahel väike.

Koostoimete tabel

Tabelis 1 on näidatud tuvastatud ja muud võimalikud ravimpreparaatide koostoimed Delstrigo üksikkomponentidega; tabel ei hõlma kõiki koostoimeid (suurenemine on tähistatud „↑“, vähenemine „↓“ ja muutuseta „↔“). Ravimpreparaadi võimalikud koostoimed tenofoviirdisoproksiili või lamivudiiniga vt (lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 1. Delstrigo üksikkomponentide koostoimed teiste ravimpreparaatidega

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
Mao happesust vähendavad ained		
antatsiid (alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi suukaudne suspensioon) (20 ml ühekordne annus, doraviriin 100 mg ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Annust ei ole vaja kohandada.
pantoprasool (40 mg üks kord ööpäevas, doraviriin 100 mg ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Annust ei ole vaja kohandada.
omeprasool	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid		
lisinopriil	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: lisinopriil ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Antiandrogeenid		
ensalutamiid	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Antibiootikumid		
naftsilliin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili annust.

Ravimipreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimipreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhte (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
Krambivastased ained		
karbamasepiin okskarbasepiin fenobarbitaal fenütoiin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Diabeedivastased ravimid		
metformiin (1000 mg ühekordne annus, doraviriin 100 mg üks kord ööpäevas)	metformiin ↔ AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Annust ei ole vaja kohandada.
kanaglifloziin liraglutiid sitagliptiin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: kanaglifloziin ↔ liraglutiid ↔ sitagliptiin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Kõhulahtisusevastased ravimid		
telotristaatetüül	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
Podagravastased ja urikosuurilised ained		
lesinuraad	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
Mükobakteritevastased ained		
rifampitsiini ühekordne annus (600 mg ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
rifampitsiini korduvad annused (600 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A indutseerimine)	

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
rifapentiin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↓ AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A indutseerimine)	Kui doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili manustatakse samaaegselt rifabutiiniga, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
Kasvajavastased ained		
mitotaan	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Antipsühhootikumid		
tioridasiin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
Asooli tüüpi seenevastased ained		
ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↑ AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
flukonasool itrakonasool posakonasool vorikonasool	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
Kaltsiumikanali blokaatorid		
diltiaseem verapamiil	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
Tsüstilise fibroosi ravi		
lumakaftoor	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Endoteliini retseptori antagonistid		
bosentaan	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
C-hepatiidi viiruse vastased ained		
elbasviir + grasopreviir (50 mg elbasviiri üks kord ööpäevas + 200 mg grasopreviiri üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	doraviriin ↑ AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A inhibeerimine) elbasviir ↔ AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) grasopreviir ↔ AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
ledipasviir + sofosbuviiir (90 mg ledipasviiri ühekordne annus + 400 mg sofosbuviiiri ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↑ AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ledipasviir ↔ AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) sofosbuviiir ↔ AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) GS-331007 ↔ AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09) Oodatav: tenofoviir ↑	Patsiente, kes saavad doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegselt ledipasviir/sofosbuviiiriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.
sofosbuviiir/velpatasviir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ tenofoviir ↑	Patsiente, kes saavad doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegselt sofosbuviiir/velpatasviiriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.
sofosbuviiir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
daklatasviir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviir ja dasabuviir +/- ritonaviir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine ritonaviiri poolt)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
dasabuviir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
glekapreviir, pibrentasviir	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
ribaviriin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Taimsed toidulisandid		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
HIV viirusvastased ained		
tenofoviirdisoproksiil (300 mg üks kord ööpäevas, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Annust ei ole vaja kohandada.
lamivudiin + tenofoviirdisoproksiil (300 mg lamivudiini ühekordne annus + 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordne annus, 100 mg doraviriini ühekordne annus)	doraviriin ↔ AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) lamivudiin ↔ AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) tenofoviir ↔ AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhte (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
Immunosupressandid		
takroliimus siroliimus	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↔ takroliimus, siroliimus ↓ (CYP3A indutseerimine)	Jälgida takroliimuse ja siroliimuse kontsentratsioone veres, sest nende toimeainete annused võivad vajada kohandamist.
Kinaasi inhibiitorid		
dabrafeniib	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili annust.
Muud		
sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse ühikordne annus 300 mg lamivudiin AUC ↓ 14%; 32%; 35% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Võimaluse korral vältida doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili pikaajalist samaaegset manustamist koos sorbitooli või teisi osmootse toimega polüalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimpreparaatidega. Kui pikaajaline samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb kaaluda sagedasemat HIV-1 viiruskoormuse jälgimist.
Opioidanalgeetikumid		
metadoon (20...200 mg üks kord ööpäevas manustatav individuaalne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	doraviriin ↓ AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) R-metadoon ↔ AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) S-metadoon ↔ AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
buprenorfiin naloksoon	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: buprenorfiin ↔ naloksoon ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Suukaudsed kontratseptiivid		
0,03 mg etüüülöstradiooli/ 0,15 mg levonorgestreeli ühikordne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas	etüüülöstradiool ↔ AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) levonorgestreel ↑ AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Annust ei ole vaja kohandada.
norgestimaat/etüüülöstradiool	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: norgestimaat/etüüülöstradiool ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Psühhostimulandid		
modafiniil	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: doraviriin ↓ (CYP3A indutseerimine)	Samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb võtta doraviriini annus 100 mg ööpäevas ligikaudu 12 tundi pärast doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili annust.
Rahustid/uinutid		
midasolaam (2 mg ühekordne annus, 120 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	midasolaam ↓ AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Annust ei ole vaja kohandada.
Statiinid		
atorvastatiin (20 mg ühekordne annus, 100 mg doraviriini üks kord ööpäevas)	atorvastatiin ↔ AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Annust ei ole vaja kohandada.
rosuvastatiin simvastatiin	Koostoimeid doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Oodatav: rosuvastatiin ↔ simvastatiin ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimpreparaadid ravimirühmade järgi	Mõju ravimpreparaadi taseme geomeetriliste keskmiste suhtele (90% CI)*	Soovitused seoses doraviriin/lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegse manustamisega
↑ = suureneb, ↓ = väheneb, ↔ = muutuseta CI = usaldusintervall *AUC _{0-∞} ühekordse annuse puhul, AUC ₀₋₂₄ üks kord ööpäevas puhul.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doraviriini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Olemas on suurel hulgal andmeid rasedate kohta (rohkem kui 3000 raseduse tulemit pärast ekspositsiooni esimesel trimestril), kes võtsid üksikkomponent lamivudiini kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega; andmed ei näita väärarenguid tekitavat kahjulikku toimet. Mõõdukas hulk andmeid rasedate kohta (300...1000 raseduse tulemid) ei näita tenofoviirdisoproksiiliga seotud väärarengut põhjustavat ega loote/vastsündinu toksilisust.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister on asutatud ema-loote tulemuste jälgimiseks patsientidel, kes saavad raseduse ajal retroviirusvastaseid ravimpreparaate. Soovitame arstidel oma patsiendid selles registris registreerida.

Doraviriini loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Loomkatsed tenofoviirdisoproksiiliga ei näita tenofoviirdisoproksiili otsest ega kaudset kahjulikku mõju reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajaste embrüosurmade sagenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Inimeste puhul on tõestatud, et lamivudiin läbib platsentaarbarjääri. Lamivudiin võib inhibeerida tsellulaarset DNA replikatsiooni (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Ettevaatusena on parem vältida Delstrigo kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas doraviriin eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et doraviriin eritub emapiima (vt lõik 5.3).

Lamivudiini on leitud ravi saanud naiste rinnaga toidetud vastsündinute/imikute organismis. Rohkem kui 200 HIV-ravi saanud ema/lapse paari andmetel olid lamivudiini seerumikontsentratsioonid HIV-ravi saanud emade rinnaga toidetud imikutel väga väikesed (< 4% ema seerumikontsentratsioonist) ning vähenesid progresseeruvalt mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetud imikud said 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed lamivudiini ohutuse kohta manustamisel alla 3 kuu vanustele imikutele.

Tenofoviir eritub inimese rinnapiima. Puudub piisav teave tenofoviiri toimete kohta vastsündinutele/imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Delstrigo mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita doraviriini, lamivudiini ega tenofoviirdisoproksiili kahjulikku mõju fertiilsusele kontsentratsioonide juures, mis ületavad inimestel soovitatava kliinilise annuse puhul esinevaid kontsentratsioone (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Delstrigo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Delstrigoga on teatatud väsimusest, pearinglusest ja unisusest (vt lõik 4.8). Sellega tuleb arvestada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi kliinilistes uuringutes olid doraviriini kasutamisel koos kahe nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (NRTId) kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed iiveldus (4%) ja peavalu (3%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Doraviriini kasutamisel koos kahe NRTI-ga III faasi kliinilistes uuringutes (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ja DRIVE AHEAD) ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Harv	pustuloosne lööve
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	neutropeenia*, aneemia*, trombotsütopeenia*
Väga harv	puhas punavere aplaasia*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	hüpofosfateemia, hüpokaleemia*
Harv	hüpomagneseemia, laktatsidoos*
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebatavalised unenäod, unetus ¹
Aeg-ajalt	hirmuunenägu, depressioon ² , ärevus ³ , ärrituvus, segasusseisund, suitsiidimõtted
Harv	agressiivsus, hallutsinatsioon, kohandumishäired, muutunud meeleolu, somnambuulia
Närvisüsteemi häired	
Sage	peavalu, pearinglus, unisus
Aeg-ajalt	tähelepanuhäire, mälu halvenemine, paresteesia, hüpertooniam, halva kvaliteediga uni
Väga harv	perifeerne neuropaatia (või paresteesia)*
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	köha*, nasaalsed sümptomid*
Harv	düsnoe, tonsillide hüpertroofia

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Sage	iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu ⁴ , oksendamine, kõhugaasid
Aeg-ajalt	kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus ⁵ , kõhupuhitus, düspepsia, vedel väljaheide ⁶ , seedetrakti motiilsuse häire ⁷ , pankreatiit*
Harv	rektaalsed tenesmid
Maksa ja sapiteede häired	
Harv	maksasteatoos*, hepatiit*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	alopeesia*, lööve ⁸
Aeg-ajalt	kihelus
Harv	allergiline dermatiit, rosaatsea, angioödeem*
Teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	lihaste häired*
Aeg-ajalt	müalgia, artralgia, rabdomüolüüs* [†] , lihasnõrkus* [†]
Harv	lihaste ja luustiku valu, osteomalaatsia (avaldub luuvaluna ja harvadel juhtudel soodustab luumurdude teket)*, müopaatia*
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	kreatiniini sisalduse suurenemine*, neerude proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)*
Harv	äge neerukahjustus, neerufunktsiooni häire, kusekivid, nefrolitiaas, äge neerupuudulikkus*, neerupuudulikkus*, äge tubulaarne nekroos*, nefriit (sh äge interstitsiaalne)*, nefrogeenne magediabeet*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	väsimus, palavik*
Aeg-ajalt	jõuetus, halb enesetunne
Harv	valu rinnus, külmavärinad, valu, janu
Uuringud	
Sage	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ⁹
Aeg-ajalt	aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hemoglobiini sisalduse vähenemine
Harv	vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
*Seda kõrvaltoimet ei tuvastatud doraviriiniga seotud kõrvaltoimena III faasi kliinilistes uuringutes (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), kuid see on siia tabelisse lisatud kõrvaltoimena, tuginedes 3TC ja/või TDF ravimi omaduste kokkuvõttele. Kasutatud on suurimat esinemissageduste kategooriat, millest on teatatud 3TC või TDF ravimi omaduste kokkuvõttes. [†]See kõrvaltoime võib esineda proksimaalse renaalse tubulopaatia tulemusena. Seda ei peeta põhjuslikult seotuks tenofoviirdisoproksiili kasutamisega selle seisundi puudumisel. ¹unetus hõlmab: unetus, uinumisraskused ja unehäired. ²depressioon hõlmab: depressioon, depressiivne meeleolu, raske depressioon ja püsiv depressiivne häire. ³ärevus hõlmab: ärevus ja generaliseerunud ärevushäire. ⁴kõhuvalu hõlmab: kõhuvalu ja ülakõhuvalu. ⁵ebamugavustunne kõhus hõlmab: ebamugavustunne kõhus ja ebamugavustunne epigastriumis. ⁶vedel väljaheide hõlmab: vedel väljaheide ja ebatavaline väljaheide. ⁷seedetrakti motiilsuse häire hõlmab: seedetrakti motiilsuse häire ja sagedased sooletühjendamised. ⁸lööve hõlmab: lööve, makuloosne lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve ja urtikaaria. ⁹alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab: alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja hepatotsellulaarne kahjustus.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruvam ja need juhud võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Laktatsidoos

Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimpreparaate, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiilravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

Rasked naha kõrvaltoimed (SCAR)

Doraviriini sisaldavate raviskeemidega seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), nagu toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili ohutust hinnati 45-1 HIV-1 infektsiooniga, viroloogilise supressiooniga või varem ravimata noorukil vanuses 12...< 18 aastat kuni 48. nädalani avatud uuringus (IMPACT 2014 (Protokoll 027)). Noorukite ohutusprofiil sarnanes täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Doraviriin

Puudub teave doraviriini üleannustamise võimalike ägedate sümptomite ja nähtude kohta.

Lamivudiin

Lamivudiini kogus, mis eemaldati organismist (4-tunnise) hemodialüüsi, pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi ja automaatse peritoneaaldialüüsiga, oli ebaoluline; seetõttu ei ole teada, kas pidevast hemodialüüsist võiks olla kliinilist kasu lamivudiini üleannustamise korral.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiili on efektiivselt organismist eemaldatud hemodialüüsiga, ekstraktsioonikoefitsient on ligikaudu 54%. Pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 245 mg annuse manustamist eemaldati 4-tunnise hemodialüüsiga ligikaudu 10% manustatud tenofoviiri annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: J05AR24

Toimemehhanism

Doraviriin

Doraviriin on püridinoon, HIV-1 mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor, mis pärsib HIV-1 replikatsiooni HIV-1 pöördtranskriptaasi (RT) mittekonkureeriva inhibeerimise teel. Doraviriin ei inhibeeri inimese tsellulaarseid DNA polümeraase α ja β ega mitokondriaalset DNA polümeraasi γ .

Lamivudiin

Lamivudiin on nukleosiidi analoog. Lamivudiin fosforüülitakse rakusiseselt aktiivseks 5'-trifosfaat-metaboliidiks - lamivudiintrifosfaadiks (3TC-TP). 3TC-TP peamine toimemehhanism on pöördtranskriptaasi inhibeerimine, mis toimub DNA-ahela katkestamise kaudu pärast nukleotiidi analoogi inkorporeerumist ahelasse.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiil on adenosiinmonofosfaadi atsükliiline nukleosiidfosfonaadi diestri analoog. Tenofoviirdisoproksiil vajab algselt diestri hüdrolyüüsi, mille saaduseks on tenofoviir, ning seejärel fosforüülumist rakuensüümide toimet tenofoviirdifosfaadi vormi. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-1 pöördtranskriptaasi aktiivsust, konkureerides loomuliku substraadi deoksüadenosiin-5'-trifosfaadiga ning katkestades DNA-ahela pärast DNA-ahelasse inkorporeerumist. Tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside α , β ning mitokondriaalse DNA polümeraas γ nõrk inhibiitor.

Viirusvastane toime rakukultuuris

Doraviriin

Doraviriini EC_{50} väärtus HIV-1 metsikut tüüpi laboritüvede suhtes oli $12,0 \pm 4,4$ nM testimisel 100% normaalses inimseerumis, kasutades MT4-GFP reporterrakke. Doraviriini ulatuslik viirusvastane toime tõestati HIV-1 esmastel isolaatidel (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), EC_{50} väärtustega vahemikus 1,2 nM kuni 10,0 nM. Doraviriini viirusvastane toime ei olnud antagonistlik kasutamisel kombinatsioonis lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiiliga.

Lamivudiin

Lamivudiini viirusvastast toimet HIV-1 suhtes hinnati standardsete tundlikkusuuringutega arvukatel rakuliinidel, sh monotsüütidel ja perifeerse vere mononukleaarsetel rakkudel (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC). EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,003 kuni 15 mikrom (1 mikrom = 0,23 mikrogrammi/ml). Lamivudiini mediaansed EC_{50} väärtused olid 60 nM (vahemik: 20...70 nM), 35 nM (vahemik: 30...40 nM), 30 nM (vahemik: 20...90 nM), 20 nM (vahemik: 3...40 nM), 30 nM (vahemik: 1...60 nM), 30 nM (vahemik: 20...70 nM), 30 nM (vahemik: 3...70 nM) ja 30 nM (vahemik: 20...90 nM) vastavalt HIV-1 kladide A-G ja O-grupi viiruste puhul ($n = 3$, välja arvatud $n = 2$ klad B puhul). Kroonilise HCV infektsiooni raviks kasutatud ribaviriin (50 mikrom) vähendas 3,5-kordselt lamivudiini HIV-1 vastast aktiivsust MT-4 rakkudel.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviiri viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati T-lümfoblastoid-rakuliinidel, peamiselt monotsüüt/makrofaag-rakkudel ja perifeerse vere lümfotsüütidel. Tenofoviiri EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,04...8,5 mikrom. Tenofoviiril ilmnes viirusvastane aktiivsus rakukultuuris HIV-1 kladide A, B, C, D, E, F, G ja O puhul (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,5...2,2 mikrom).

Resistentsus

Rakukultuuris

Doraviriin

Rakukultuuris selekteeritud doraviriini suhtes resistentsed tüved, sh erinevat päritolu ja erineva alatüübi metsikut tüüpi HIV-1, samuti NNRTI-resistentne HIV-1. Täheldati järgmisi pöördtranskriptaasi aminohappeasendusi: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ja Y318F. Asendused V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ja Y318F osutasid 3,4- kuni 70-kordsele tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes. Y318F kombinatsioonis asendustega V106A, V106M, V108I või F227C osutasid suuremale tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes kui Y318F üksinda, mis osutas 10-kordsele tundlikkuse vähenemisele doraviriini suhtes. *In vitro* uuringus ei selekteerunud tavapäraseid NNRTI-le resistentsed mutatsioonid (K103N, Y181C). B-alatüübi viiruse puhul ilmnis algse asendusena V106A (kordne muutus ligikaudu 19) ning A- ja C-alatüübi puhul V106A või M. Seejärel ilmnis lisaks V106 asendustele F227(L/C/V) või L234I (topeltmutatsioonid, kordne muutus > 100).

Lamivudiin

Rakukultuuris ja lamivudiinravi saanud isikutel on välja selekteeritud lamivudiinresistentsed HIV-1 variandid. Genotüüpanalüüs näitas, et resistentsuse põhjuseks oli spetsiifiline aminohappe asendus HIV-1 pöördtranskriptaasi koodonis 184, kus metioniin vahetus kas isoleutsiini või valiiniga (M184V/I).

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviiri puhul välja selekteeritud HIV-1 isolaatidel esines K65R asendus HIV-1 pöördtranskriptaasis ja tundlikkus tenofoviiri suhtes oli vähenenud 2...4 korda. Lisaks on tenofoviiri puhul välja selekteeritud K70E asendus HIV-1 pöördtranskriptaasis, mis põhjustab madalatasemelist vähenenud tundlikkust abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes.

Kliinilistes uuringutes

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud isikud

Doraviriin

III faasi uuringutesse DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD kaasati eelnevalt ravimata patsiendid (n = 747), kelle puhul üheks välistamiskriteeriumiks olid järgmised NNRTI asendused: 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.

Resistentsusanalüüsi alarühmas (isikud, kellel oli HIV-1 RNA üle 400 koopia/ml viroloogilise ebaõnnestumise ajal või uuringust varakult lahkumise ajal ja kelle kohta olid olemas resistentsuse andmed) täheldati järgmisi *de novo* resistentsusi.

Tabel 3. Resistentsuse arenemine kuni 96. nädalani protokollipõhise viroloogilise ebaõnnestumisega ja uuringu varaste katkestajate populatsioonis

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-d* (383)	DRV+r + NRTI-d* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Edukas genotüüp, n	15	18	32	33
Genotüüpne resistentsus:				
DOR või kontroll (DRV või EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI foonravi	2**	0**	6	5
ainult M184I/V	2	0	4	4
ainult K65R	0	0	1	0

K65R + M184I/V	0	0	1	1
* NRTI DOR harus: FTC/TDF (333) või ABC/3TC (50); NRTI DRV+r harus: FTC/TDF (335) või ABC/3TC (48) ** Isikud said FTC/TDF ABC=abakaviir; FTC=emtritsitabiin; DRV=darunaviir; r=ritonaviir				

Doraviriiniga seotud resistentsete asenduste teke pöördtranskriptaasis hõlmas ühte või mitut järgmistest: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ja Y318Y/F.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud isikud

Uuring DRIVE-SHIFT hõlmas viroloogilise supressiooniga patsiente (N=670), kelle anamneesis puudus ravi ebaõnnestumine (vt lõik „Kliiniline kogemus“). PI- või INI-põhiselt raviskeemilt üle toodud patsientide kaasamisel oli üheks kriteeriumiks doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes genotüüpse resistentsuse dokumenteeritud puudumine (enne esimese ravi alustamist). NNRTI-ga seotud välistamiskriteeriumid olid samad nagu loetletud eespool (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD), välja arvatud RT asendused K103N, G190A ja Y181C (lubatud uuringus DRIVE-SHIFT). NNRTI-põhiselt raviskeemilt üle toodud patsientide puhul ei nõutud ravieelse resistentsuse genotüpiseerimise dokumenteerimist.

Kliinilises uuringus DRIVE-SHIFT ei tekkinud ühelgi patsiendil genotüüpset ega fenotüüpset resistentsust DOR, 3TC ega TDF suhtes ravi ajal Delstrigo'ga algse 48 nädala (kohese ülemineku rühm, N=447) ega 24 nädala (hilise ülemineku rühm, N=209) jooksul. Ühel patsiendil arenes RT M184M/I mutatsioon ja fenotüüpne resistentsus 3TC ja FTC suhtes ravi ajal nende algtaseme raviskeemidega. Ühelgi neist 24 patsiendist (11 kohese ülemineku rühmast, 13 hilise ülemineku rühmast), kellel esinesid algtasemel NNRTI mutatsioonid (RT K103N, G190A või Y181C), ei esinenud viroloogilist ebaõnnestumist kuni 48. nädalani ega ravi lõpetamisel.

Lapsed

Kliinilises uuringus IMPAACT 2014 (Protokoll 027) ei vastanud ükski ravieelselt viroloogilise supressiooniga patsient resistentsusanalüüsi kriteeriumitele. Resistentsuse arenemist hinnati ühel varem ravimata patsiendil, kes vastas protokolliga kehtestatud viroloogilise ebaõnnestumise kriteeriumile (määratleti kui 2 järjestikust plasma HIV-1 RNA testitulemust ≥ 200 koopiat/ml 24. nädalal või hiljem); genotüüpse või fenotüüpse resistentsuse arenemist doraviriini, lamivudiini või tenofoviiri suhtes ei tuvastatud.

Ristuv resistentsus

Ei leitud olulist ristuvat resistentsust doraviriiniresistentsete HIV-1 variantide ja lamivudiin/emtritsitabiini või tenofoviiri puhul ega lamivudiin- või tenofoviirresistentsete variantide ja doraviriini puhul.

Doraviriin

Doraviriini on hinnatud väikesel arvul NNRTI-resistentsusega patsientidel (K103N n = 7, G190A n = 1); kõigil patsientidel oli 48. nädalal supressioon < 40 koopiat/ml. Tundlikkuse vähenemise murdepunkti, mis on mitmesuguste NNRTI asenduste tagajärg ja seotud kliinilise efektiivsuse langusega, ei ole kindlaks tehtud.

HIV-1 laboritüved tavaliste NNRTI-ga seotud mutatsioonidega K103N, Y181C või pöördtranskriptaasi asendusega K103N/Y181C põhjustavad vähem kui 3-kordse tundlikkuse vähenemise doraviriini suhtes võrreldes metsikut tüüpi viirusega, hindamisel 100% normaalses inimseerumis. *In vitro* uuringutes suutis doraviriin kliiniliselt relevantsete kontsentratsioonide juures alla suruda järgmised NNRTI-ga seotud asendused: K103N, Y181C ja G190A.

Rühma 96 erinevast kliinilisest isolaadist, mis sisaldasid NNRTI-ga seotud mutatsioone, hinnati doraviriini tundlikkuse suhtes 10% veiselote seerumis. Kliinilistel isolaatidel, mis sisaldasid Y188L asendust või V106 asenduse ja A98G, H221Y, P225H, F227C või Y318F kombinatsiooni, esines rohkem kui 100-kordselt vähenenud tundlikkus doraviriini suhtes. Teised asendused põhjustasid

kordse muutuse 5...10 (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Tundlikkuse 5...10-kordse vähenemise kliiniline tähendus on teadmata.

Ravitekkese doraviriinresistentsusega seotud asendused võivad osutada ristuvale resistentsusele efavirensi, rilpiviriini, nevirapiini ja etraviriini suhtes. *Monogram Phenosense* uuringu alusel esines 8 isikut, kellel oluliste uuringute käigus oli tekkinud ulatuslik doraviriinresistentsus, kuuel fenotüüpne resistentsus EFV ja nevirapiini suhtes, kolmel rilpiviriini suhtes ja kolmel esines osaline resistentsus etraviriini suhtes.

Lamivudiin

On täheldatud ristuvat resistentsust NRTI-dega. M184I/V lamivudiinresistentne asendus annab resistentsuse emtritsitabiini suhtes. Lamivudiinresistentsetel HIV-1 mutatsioonidel esines ka ristuv resistentsus didanosini (ddI) suhtes. Mõnedel isikutel, kes said ravi zidovudiini ja didanosiniga, ilmnesid mitmete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (sh lamivudiini) suhtes resistentsed isolaadid.

Tenofoviirdisoproksiil

On täheldatud ristuvat resistentsust NRTI-dega. Tenofoviiri puhul välja selekteeritud K65R asendus HIV-1 pöördtranskriptaasis selekteeriti ka mõnedel HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes said ravi abakaviiri või didanosiniga. K65R asendusega HIV-1 isolaatidel esines ka vähenenud tundlikkus emtritsitabiini ja lamivudiini suhtes. Seetõttu võib esineda ristuv resistentsus nende NRTI-dega patsientidel, kelle viirusel on K65R asendus. Tenofoviirdisoproksiili puhul kliiniliselt välja selekteeritud K70E asendus põhjustab tundlikkuse vähenemist abakaviirile, didanosinile, emtritsitabiinile, lamivudiinile ja tenofoviirile. HIV-1 isolaadid patsientidelt (n = 20), kelle HIV-1 ekspresseeris keskmiselt 3 zidovudiiniga seotud pöördtranskriptaasi asendust (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F või K219Q/E/N), näitasid 3,1-kordselt vähenenud tundlikkust tenofoviiri suhtes. Isikutel, kelle viirus ekspresseeris L74V pöördtranskriptaasi asendust ilma zidovudiinresistentsusega seotud asendusteta (n = 8), esines vähenenud ravivastus tenofoviirdisoproksiilile. Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle viirus ekspresseeris Y115F asendust (n = 3), Q151M asendust (n = 2) või T69 insertiooni (n = 4) HIV-1 pöördtranskriptaasis; kõigil neil esines kliinilistes uuringutes vähenenud ravivastus.

Kliiniline kogemus

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud isikud

Doraviriini efektiivsus põhineb analüüsil, mis viidi läbi 96 nädala jooksul kogutud andmetega kahest randomiseeritud mitmekeskuselisest topeltpimedast aktiivse kontrolliga III faasi uuringust (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga uuritavatel (n = 1494). NNRTI asendusi, mis olid üheks välistamise kriteeriumiks, lugege resistentsuse lõigust.

Uuringus DRIVE-FORWARD randomiseeriti 766 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas 100 mg doraviriini või 800+100 mg darunaviir+ritonaviiri üks kord ööpäevas, kumbki kombinatsioonis emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga (FTC/TDF) või abakaviir/lamivudiiniga (ABC/3TC) uuriva arsti otsuse järgi. Algtasemel oli uuritavate mediaanvanus 33 aastat (vahemikus 18 kuni 69 aastat), 86%-l oli CD4⁺ T-rakkude arv rohkem kui 200 rakku/mm³, 84% olid meessoost, 27% mitte-valged, 4%-l oli B- ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsioon, 10%-l oli anamneesis AIDS, 20%-l oli HIV-1 RNA rohkem kui 100 000 koopiat/ml, 13% said ABC/3TC ja 87% said FTC/TDF; need omadused olid eri ravirühmades sarnased.

Uuringus DRIVE-AHEAD randomiseeriti 728 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) või efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili (EFV/FTC/TDF) üks kord ööpäevas. Algtasemel oli uuritavate mediaanvanus 31 aastat (vahemikus 18...70 aastat), 85% olid meessoost, 52% mitte-valged, 3%-l oli B- või C-hepatiidi koinfektsioon, 14%-l oli anamneesis AIDS, 21%-l oli HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml ja 12%-l oli CD4⁺ T-rakkude arv < 200 rakku/mm³. Need omadused olid eri ravirühmades sarnased.

Uuringute DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD 48. ja 96. nädala tulemusnäitajad on esitatud tabelis 4. Doraviriinil põhinevad raviskeemid näitasid püsivat efektiivsust kõigi demograafiliste ja algtaseme prognostiliste tegurite lõikes.

Tabel 4. Efektiivsusvastus (< 40 koopiat/ml, läbilõikeline meetod) olulistest uuringutes

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR+2 NRTI-d (383)	DRV+r+2 NRTI-d (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. nädal	83%	79%	84%	80%
Ravierinevus (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. nädal*	72% (N=379)	64% (N=376)	76% (N=364)	73% (N=364)
Ravierinevus (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
48. nädala tulemusnäitaja (< 40 koopiat/ml) algtaseme tegurite järgi				
HIV-1 RNA koopiat/ml				
≤ 100 000	256/285 (90%)	248/282 (88%)	251/277 (91%)	234/258 (91%)
> 100 000	63/79 (80%)	54/72 (75%)	54/69 (78%)	56/73 (77%)
CD4 ⁺ T-rakkude arv (rakku/μl)				
≤ 200	34/41 (83%)	43/61 (70%)	27/42 (64%)	35/43 (81%)
> 200	285/323 (88%)	260/294 (88%)	278/304 (91%)	255/288 (89%)
NRTI foonravi				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)	NA	
Viiruse alatüüp				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
mitte-B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
Keskmine CD4 muutus algtasemest				
48. nädal	193	186	198	188
96. nädal	224	207	238	223

*96. nädalal välistati analüüsist teatud isikud, kellel puudusid HIV-1 RNA väärtused.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud isikud

Viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel läbi viidud randomiseeritud avatud uuringus (DRIVE-SHIFT) hinnati Delstrigo'le ülemineku efektiivsust algselt raviskeemilt, mis sisaldas kahte nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit kombinatsioonis ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI-ga või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiriga või NNRTI-ga. Patsiendid pidid olema viroloogilise supressiooniga (HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml) algsel raviskeemil vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist, neil ei tohtinud olla anamneesis viroloogilist ebaõnnestumist ja pidi olema dokumenteeritud doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes resistentsust põhjustavate RT asenduste puudumine (vt lõik „Resistentsus“). Patsiendid randomiseeriti kas algtasemel Delstrigo'le üle minema [N=447, kohese ülemineku rühm (*Immediate Switch Group*, ISG)] või jätkama algse raviskeemiga kuni 24. nädalani, mil nad viidi üle Delstrigo'le [N=223, hilise ülemineku rühm (*Delayed Switch Group*, DSG)]. Algtasemel oli patsientide vanuse mediaan 43 aastat, 16% olid naised ja 24% mitte-valged.

Uuringus DRIVE-SHIFT tõendati Delstrigo'le kohese ülemineku rühmas mittehalvumus 48. nädalal võrreldes algataseme raviskeemi jätkamisega 24. nädalani, mida hinnati nende patsientide osakaalu järgi, kellel HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml. Ravitulemused on esitatud tabelis 5. 24. uuringunädala võrdluses täheldati sarnaseid tulemusi mõlemas ravirühmas.

Tabel 5. Efektiivsusvastus (läbilõikeline meetod) uuringus DRIVE-SHIFT

Tulemus	Delstrigo Üks kord ööpäevas ISG 48. nädal N=447	Algne raviskeem DSG 24. nädal N=223
HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml	90%	93%
ISG-DSG, erinevus (95% CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml, vastavalt algsele raviskeemile		
Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA < 40 koopiat/ml, vastavalt algtaseme CD4 ⁺ T-rakkude arvule (rakku/mm ³)		
< 200 rakku/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 rakku/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml [†]	3%	4%
Ajavahemikus puuduvad viroloogilised andmed	8%	3%
Lahkus uuringust kõrvaltoime või surma tõttu [‡]	3%	0
Lahkus uuringust teistel põhjustel [§]	4%	3%
Osales uuringus, kuid andmed puuduvad	0	0

*Ravierinevuse 95 % CI arvutati kihtidele kohandatud Mantel-Haenszeli meetodil.

[†]Hõlmab patsiente, kes katkestasid uuringuravi või lahkusid uuringust enne 48. nädalat ISG rühmas või enne 24. nädalat DSG rühmas efektiivsuse puudumise tõttu ja patsiente, kellel HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml 48. nädalal ISG rühmas või 24. nädalal DSG rühmas.

[‡]Hõlmab patsiente, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu või surid, kui seetõttu puudusid ravi viroloogilised andmed vastava ajavahemiku kohta.

[§]Teised põhjused hõlmavad: jälgimise alt lahkumine, uuringuravi mittejärgimine, arsti otsus, kõrvalekaldumine protokollist, patsiendi ravist loobumine omal soovil.

Algataseme raviskeem = ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI (täpsemalt atasanaviir, darunaviir või lopinaviir) või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir või NNRTI (täpsemalt efavirens, nevirapiin või rilpiviriin), neist igaüks manustatud koos kahe NRTI-ga.

Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu

Uuringus DRIVE-AHEAD täheldati 48. nädalal väiksemat kõrvaltoime tõttu ravi katkestanute osakaalu Delstrigo rühmas (3,0%) võrreldes EFV/FTC/TDF rühmaga (6,6%).

Lapsed

DOR/3TC/TDF efektiivsust hinnati avatud üheharulises uuringus HIV-1 infektsiooniga noorukitel vanuses 12...< 18 aastat (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Patsientide ravieelne vanuse mediaan oli 15 aastat (vahemik: 12...17), 58% olid naissoost, 78% asiadid ja 22% mustanahalised ning CD4⁺ T-rakkude arvu mediaan oli 713 rakku/mm³ (vahemik: 84...1397). Pärast üleminekut DOR/3TC/TDF skeemile püsis 95%-l (41/43) viroloogilise supressiooniga patsientidest supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) 24. nädalal ning 93%-l (40/43) püsis supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) 48. nädalal.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Delstrigoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta inimese immuunpuudulikkuse viirus-1 (HIV-1) infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili tableti manustamine ühekordse annusena tühja kõhuga tervetele isikutele (N =24) andis tulemuseks doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri ekspositsioonid, mis olid sarnased ekspositsioonidega pärast doraviriini tablettide (100 mg) manustamist koos lamivudiini tablettide (300 mg) ja tenofoviirdisoproksiili tablettidega (245 mg). Ühe Delstrigo tableti manustamine koos rasvarikka einega tervetele isikutele andis tulemuseks doraviriini C_{24} suurenemise 26% võrra, kuid ei mõjutanud oluliselt AUC-d ja C_{max} . Lamivudiini C_{max} vähenes rasvarikka einega manustades 19% võrra, kuid see ei mõjutanud oluliselt AUC-d. Rasvarikka einega manustamisel vähenes tenofoviiri C_{max} 12% võrra ja AUC suurenes 27% võrra. Need farmakokineetilised muutused ei ole kliiniliselt olulised.

Doraviriin

Doraviriini farmakokineetikat uuriti tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Doraviriini farmakokineetika on sarnane tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Tasakaaluseisund saabus üks kord ööpäevas manustamise korral üldjuhul 2. päeval, $AUC_{0...24}$, C_{max} ja C_{24} akumulatsioonimäärad olid 1,2 kuni 1,4. Doraviriini tasakaaluseisundi farmakokineetika pärast 100 mg üks kord ööpäevas manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on esitatud alljärgnevalt:

Näitaja GM (% CV)	$AUC_{0...24}$ $\mu g \cdot h/ml$	C_{max} $\mu g/ml$	C_{24} $\mu g/ml$
Doraviriin 100 mg üks kord ööpäevas	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geomeetriline keskmine, %CV: geomeetriline variatsioonikoefitsient

Imendumine

Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2 tundi pärast annuse võtmist. Doraviriini hinnanguline absoluutne biosaadavus 100 mg tableti puhul on ligikaudu 64%.

Jaotumine

Nagu näitas intravenoosse mikroannuse manustamine, on doraviriini jaotusruumala 60,5 l. Ligikaudu 76% doraviriinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

In vitro andmete alusel metaboliseerub doraviriin peamiselt CYP3A vahendusel.

Eritumine

Doraviriin

Doraviriini lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 15 tundi. Doraviriin eritub peamiselt oksüdatiivse metabolismi teel CYP3A4 vahendusel. Muutumatu ravimpreparaadi eritumine sapiga võib soodustada doraviriini eliminatsiooni, kuid see eritumistee ei ole eeldatavasti märkimisväärne. Muutumatu ravimpreparaadi eritumine uriiniga on vähene.

Lamivudiin

Suukaudselt manustatud lamivudiin imendub kiiresti ja jaotub ulatuslikult kudedes. Pärast 300 mg lamivudiini korduvat suukaudset manustamist üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 60 tervele isikule oli tasakaaluseisundi C_{max} ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mikrogrammi/ml (keskmine $\pm$ SD) ja 24 tunni tasakaaluseisundi AUC ($AUC_{24,ss}$) oli $8,87 \pm 1,83$ mikrogrammi $\cdot$ h/ml. Seondumine plasmavalkudega on vähene. Ligikaudu 71% lamivudiini intravenoossest annusest jõuab muutumatu ravimpreparaadina uriini. Metabolism on lamivudiini puhul vähetähtis eritumistee. Inimestel on ainus teadaolev metaboliit trans-sulfoksiidmetaboliit (ligikaudu 5% suukaudsest annusest 12 tunni pärast). Enamikus

üheannuselistest uuringutest HIV-1 infektsiooniga isikutel või tervetel isikutel, kellelt võeti seerumi analüüsid 24 tundi pärast annuse manustamist, oli täheldatud keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) vahemikus 5...7 tundi. HIV-1 infektsiooniga isikutel oli totaalne kliirens $398,5 \pm 69,1$ ml/min (keskmine $\pm$ SD).

Tenofoviirdisoproksiil

Pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 245 mg annuse suukaudset manustamist tühja kõhuga HIV-1 infektsiooniga isikutele saabus C_{max} ühe tunniga. C_{max} ja AUC väärtused olid vastavalt $0,30 \pm 0,09$ mikrogrammi/ml ja $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist on tühja kõhuga isikutel ligikaudu 25%. Inimese plasmavalkudega seondub *in vitro* vähem kui 0,7% tenofoviirist - vahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml. Ligikaudu 70...80% tenofoviiri intravenoossest annusest jõuab muutumatu ravimpreparaadina uriini 72 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Tenofoviiri eritumine toimub kombineeritult glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel. Täiskasvanutel, kellel $\text{CrCl} > 80$ ml/min, on renaalne kliirens $243,5 \pm 33,3$ ml/min (keskmine $\pm$ SD). Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi. *In vitro* uuringutes on kindlaks tehtud, et tenofoviirdisoproksiil ja tenofoviir ei ole CYP450 ensüümide substraadid.

Neerukahjustus

Doraviriin

Doraviriini renaalne eritumine on vähene. Ühes uuringus võrreldi 8 raske neerukahjustusega isikut ja 8 neerukahjustusega isikut. Ühekordse annuse järel oli doraviriini kontsentratsioon raske neerukahjustusega patsientidel 31% suurem. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas isikuid, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) oli vahemikus 17...317 ml/min, ei avaldanud neerufunktsioon kliiniliselt olulist mõju doraviriini farmakokineetikale. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Doraviriini ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega ega dialüüsipatsientidel (vt lõik 4.2).

Lamivudiin

Uuringud lamivudiiniga näitavad, et neerufunktsiooni häirega patsientidel on vähenenud kliirensi tõttu suurenenud plasmakontsentratsioonid (AUC). Lamivudiini andmete alusel ei ole Delstrigot soovitatav manustada patsientidele, kellel on $\text{CrCl} < 50$ ml/min.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviiri farmakokineetilised omadused tehti kindlaks pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 245 mg annuse manustamist 40-le ilma HIV-infektsioonita täiskasvanud isikule, kellel oli erinevates astmetes neerukahjustus, mis oli defineeritud algtaseme CrCl järgi (normaalne neerufunktsioon: $\text{CrCl} > 80$ ml/min; kerge neerukahjustus: $\text{CrCl} = 50...79$ ml/min; mõõdukas neerukahjustus: $\text{CrCl} = 30...49$ ml/min; raske neerukahjustus: $\text{CrCl} = 10...29$ ml/min). Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega, suurenesid tenofoviiri keskmised (% CV) ekspositsioonid väärtuselt 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ isikutel, kelle $\text{CrCl} > 80$ ml/min, vastavalt väärtusteni 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Tenofoviiri farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi mittesaavatel täiskasvanutel, kelle $\text{CrCl} < 10$ ml/min, ega lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel, kes saavad peritoneaaldialüüsi või teisi dialüüsi vorme.

Maksakahjustus

Doraviriin

Doraviriini metabolism ja eritumine toimub peamiselt maksa kaudu. Ühes uuringus, kus võrreldi 8 mõõduka maksakahjustusega uuritavat (klassifitseeritud Child-Pugh skooriga B peamiselt entsefalopaatia ja astsiidi skooride suurenemise alusel) ja 8 ilma maksakahjustusega uuritavat, ei esinenud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Doraviriini ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor C) patsientidel (vt lõik 4.2).

Lamivudiin

Lamivudiini farmakokineetilised omadused on välja selgitatud mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel. Vähenenud maksafunktsiooniga patsientidel farmakokineetilised omadused ei muutunud. Lamivudiini ohutus ja efektiivsus dekompanseeritud maksahaiguse korral ei ole tõestatud.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviiri farmakokineetikat pärast 245 mg tenofoviirdisoproksiili annuse manustamist on uuritud mõõduka kuni raske maksakahjustusega, ilma HIV-infektsioonita isikutel. Tenofoviiri farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi maksakahjustusega ja kahjustuseta isikute vahel.

Lapsed

Doraviriini keskmised ekspositsioonid olid sarnased 54 noorukil vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg, kellele manustati doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili uuringus IMPAACT 2014 (Protokoll 027) võrreldes täiskasvanutega pärast doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist. Noorukitel olid lamivudiini ja tenofoviiri ekspositsioonid pärast doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist sarnased nendega, mis esinesid täiskasvanutel pärast lamivudiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamist (Tabel 6).

Tabel 6. Doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri farmakokineetika tasakaaluseisundis pärast doraviriini või doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist HIV-infektsiooniga noorukitele vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg

Näitaja*	Doraviriin [†]	Lamivudiin [‡]	Tenofoviir [‡]
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)
*Estatud geomeetrilise keskmisena (%CV: geomeetriline variatsioonikoeffitsient) [†] Populatsiooni farmakokineetika analüüsist (n = 54) [‡] Intensiivse farmakokineetika analüüsist (n = 10) Lühendid: AUC = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala; C _{max} = maksimaalne kontsentratsioon; C ₂₄ = kontsentratsioon 24 tunni pärast			

Eakad

Uuringud hõlmasid väikest arvu 65-aastaseid ja vanemaid isikuid (n=36), kuid I faasi uuringus ega populatsiooni farmakokineetika analüüsist ei tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas vähemalt 65-aastastel uuritavatel võrreldes alla 65-aastastega. Lamivudiini ja tenofoviiri farmakokineetikat üle 65-aastastel isikutel ei ole uuritud. Annust ei ole vaja kohandada.

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei ole tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevusi doraviriini, lamivudiini ja tenofoviiri farmakokineetikas.

Rass

Doraviriin

Tervetel ja HIV-1 infektsiooniga uuritavatel doraviriiniga läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsist ei tuvastatud kliiniliselt olulisi rassilisi erinevusi doraviriini farmakokineetikas.

Lamivudiin

Lamivudiini farmakokineetikas ei esine märkimisväärsed ega kliiniliselt olulisi rassilisi erinevusi.

Tenofoviirdisoproksiil

Teiste rasside ja etniliste gruppide hulgast peale valge rassi ei olnud piisaval hulgal esindajaid, mille alusel saaks adekvaatselt kindlaks teha võimalikke farmakokineetika erinevusi nendes populatsioonides pärast tenofoviirdisoproksiili manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

Doraviriin

Rottidel ja küülikutel on läbi viidud reproduktsooniuuringud suukaudselt manustatava doraviriiniga ekspositsioonide juures, mis ületavad inimeste ekspositsioone pärast soovitatava annuse manustamist ligikaudu 9 korda (rotid) ja 8 korda (küülikud). See ei mõjutanud embrüofetaalset (rotid ja küülikud) ega pre-/postnataalset (rotid) arengut. Katsed tiinetel rottidel ja küülikutel näitasid, et doraviriin tungib läbi platsenta loote organismi, seejuures 20. gestatsioonipäeval täheldatud loote plasmakontsentratsioonid moodustasid kuni 40% (küülikud) ja 52% (rotid) emaslooma kontsentratsioonidest.

Suukaudselt manustatud doraviriin eritus lakteerivate rottide emapiima. Kontsentratsioonid piimas ületasid ligikaudu 1,5-kordselt emaslooma plasmakontsentratsioone.

Lamivudiin

Lamivudiin ei olnud teratogeenne loomkatsetes, kuid esines viiteid varajaste embrüosurmade sagenemise kohta küülikutel, kelle süsteemsed ekspositsioonid olid suhteliselt väikesed võrreldes ekspositsioonidega inimestel. Rottidel ei täheldatud sarnaseid toimeid ka väga suurte süsteemsete ekspositsioonide juures.

Tenofoviirdisoproksiil

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei ilmnenud mingeid toimeid paaritumisele, fertiilsusele, tiinusele ega looteparametritele, kuid tenofoviirdisoproksiil vähendas elujõulisuse indeksit ja poegade kehamassi peri-postnataalses uuringus emasloomale toksiliste annuste juures.

Kartsinogeensus

Doraviriin

Doraviriini pikaajalise suukaudse manustamise kartsinogeensusu uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud kartsinogeenset potentsiaali hinnanguliste kontsentratsioonide juures, mis ületasid inimeste kontsentratsioone pärast soovitatava annuse manustamist kuni 6 korda (hiired) ja 7 korda (rotid).

Lamivudiin

Pikaajalised kartsinogeensusu uuringud lamivudiiniga hiirtel ja rottidel ei andnud mingeid tõendeid kartsinogeensusest potentsiaalset ekspositsioonide juures, mis ületasid inimese ekspositsioone soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel kuni 12 korda (hiirtel) ja 57 korda (rottidel).

Tenofoviirdisoproksiil

Oraalsed kartsinogeensusu uuringud rottidel ja hiirtel näitasid üksnes vähest duodenaalkasvajate esinemissagedust hiirtel pärast äärmiselt suurte annuste kasutamist. Need kasvajad ei oma tõenäoliselt tähtsust inimeste puhul.

Mutageensus

Doraviriin

Doraviriin ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* katsete seerias.

Lamivudiin

Lamivudiin oli mutageenne ühes L5178Y hiirte lümfoomi uuringus ja klastogeenne tsütogeneetilises uuringus inimese lümfootsüütide kultuuril. Lamivudiin ei olnud mutageenne ühes mikroobses mutageensuuringus, ühes *in vitro* raku transformatsiooni uuringus, ühes rottide mikronukleuse testis, ühes rottide luuüdi tsütogeneetilises uuringus ja ühes järjestamata DNA sünteesi uuringus rottide maksal.

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiil oli mutageenne *in vitro* hiirte lümfoomi uuringus ja andis negatiivse tulemuse ühes *in vitro* bakteriaalses mutageensustestis (Ames'i test). Ühes *in vivo* hiirte mikronukleuse testis andis tenofoviirdisoproksiil negatiivse tulemuse, kui seda manustati isastele hiirtele.

Fertiilsust kahjustav mõju

Doraviriin

Puudus toime fertiilsusele, paaritumiskäitumisele või varasele embrüonaalsele arengule, kui doraviriini manustati rottidele kuni 7 korda suuremates annustes võrreldes inimeste kontsentratsioonidega pärast soovitatava annuse manustamist.

Lamivudiin

Lamivudiin ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust.

Tenofoviirdisoproksiil

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei ilmnenud mõju paaritumisele, fertiilsusele, tiinusele ega looteparameetritele.

Korduvannuse toksilisus

Doraviriin

Loomkatsetes ei seostatud doraviriini manustamist toksilisusega.

Lamivudiin

Loomkatsetes ei seostatud lamivudiini suurte annuste manustamist ühegi põhiorgani toksilisusega. Suurimal annusetasemel täheldati kergeid toimeid maksa- ja neerufunktsiooni näitajatele koos mõnikord esinenud maksa massi vähenemisega. Täheldatud toimetest olid kliiniliselt olulised punaste vereliblede arvu vähenemine ja neutropeenia.

Tenofoviirdisoproksiil

Korduvannuse toksilisuse uuringutes rottidel, koertel ja ahvidel ekspositsioonide juures, mis olid kliinilisest ekspositsioonist suuremad või sellega võrdsed, esinesid järgmised leiud, millel võib olla tähendus kliinilisel kasutamisel: muutused neerudes ja luudes ning fosfaadi kontsentratsioonide vähenemine seerumis. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel ilmnes luutoksilisus ekspositsioonide juures, mis ületasid ≥ 5 -kordselt ekspositsioone lastel või täiskasvanud patsientidel; juveniilsetel infitseerunud ahvidel ilmnes luutoksilisus väga suurte ekspositsioonide juures pärast subkutaanset annustamist (≥ 40 -kordne võrreldes ekspositsiooniga patsientidel). Rottidel ja ahvidel läbiviidud uuringute leiud näitasid, et esines toimeainega seotud vähenemine fosfaadi intestinaalses imendumises koos potentsiaalse sekundaarse LMT vähenemisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Karnaubavaha (E903)
Hüpromelloos (E464)
Kollane raudoksiid (E172)
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Desikandipakikest ei tohi välja võtta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Igas karbis on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenist kork. Pudelil on ränigeelist desikandipakikesed.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- 1 pudel, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti;
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini, 300 mg lamivudiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisainfot vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelata alla tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Delstrigo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg doraviriini, 300 mg lamivudiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisainfot vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Neelata alla tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1333/001

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiil (*doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Delstrigo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Delstrigo võtmist
3. Kuidas Delstrigot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Delstrigot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Delstrigo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Delstrigo

Delstrigot kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusvastasteks ravimiteks.

Delstrigo sisaldab järgmisi toimeaineid:

- doraviriini - mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI)
- lamivudiini - nukleosiidi analoog-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI)
- tenofoviirdisoproksiili - nukleosiidi analoog-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI)

Milleks Delstrigot kasutatakse

Delstrigot kasutatakse HIV infektsiooni raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg. HIV on viirus, mis põhjustab AIDSi (omandatud immuunpuudulikkuse sündroom). Te ei tohi Delstrigot võtta, kui teie arst on teile öelnud, et viirus, mis põhjustab teie infektsiooni on resistentne mõne Delstrigo koostisse kuuluva ravimi suhtes.

Kuidas Delstrigo toimib

Delstrigo kasutamine hoiab ära HIV viiruse paljunemise teie kehas. See aitab:

- vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse teie viiruskoormuseks);
- suurendada teie veres vere valgeliblede arvu, mida nimetatakse „CD4⁺ T⁺“. See muudab teie immuunsüsteemi tugevamaks, vähendades enneaegse surma riski ja võimalust nakatuda nakkushaigustesse, sest teie immuunsüsteem on nõrk.

2. Mida on vaja teada enne Delstrigo võtmist

Delstrigot ei tohi võtta

- kui olete doraviriini, lamivudiini või tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (krambiravimid)
 - rifampitsiin, rifapentiin (tuberkuloosi ravimid)

- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*, taimne ravim depressiooni ja ärevuse vastu) või ravimid, mis seda sisaldavad
- mitotaan (vähiravim)
- ensalutamiid (eesnäärmevähi ravim)
- lumakaftoor (tsüstilise fibroosi ravim)

Ärge võtke Delstrigot, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Delstrigo võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Vt ka loetelu lõigus „Muud ravimid ja Delstrigo“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Delstrigo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasked nahareaktsioonid

Delstrigo raviga seoses on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist / toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Lõpetage Delstrigo kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui märkate mõnda tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomit, mida on kirjeldatud lõigus 4.

B-hepatiidi viirusinfektsiooni halvenemine

Kui teil on nii HIV- kui ka B-hepatiidi viirusinfektsioon, võib teie B-hepatiit halveneda pärast seda, kui lõpetate Delstrigo võtmise. Võimalik, et teil on vaja teha vereanalüüse mitmeid kuid pärast ravi lõpetamist. Rääkige arstiga oma B-hepatiidi ravist.

Neeruprobleemide teke või halvenemine, sh neerupuudulikkus

See võib juhtuda mõnede inimestega, kes võtavad Delstrigot. Enne ravi alustamist ja ravi ajal Delstrigoga teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida teie neerufunktsiooni.

Luustikuprobleemid

See võib juhtuda mõnede inimestega, kes võtavad Delstrigot. Luustikuprobleemideks on luuvalu, luude pehmenemine või hõrenemine (mis võib viia luumurdude tekkeni). Samuti võib esineda liigese- või lihasvalu või lihasnõrkust. Võimalik, et teie arst peab tegema täiendavaid uuringuid teie luude kontrollimiseks.

Immuunsüsteemi taastumise sündroom

See võib tekkida sel ajal, kui te alustate mis tahes HIV-vastase ravimi, sh Delstrigo võtmist. Teie immuunsüsteem võib muutuda tugevamaks ja hakata võitlema infektsioonidega, mis on teie kehas juba pikka aega varjatult olemas olnud. Rääkige oma arstile kohe, kui teil tekivad uued sümptomid pärast seda, kui olete alustanud HIV-ravimi võtmist.

Autoimmuunsed häired (seisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab tervet kehakudet) võivad tekkida ka pärast seda, kui te hakkate võtma ravimeid HIV-nakkuse raviks. Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi alustamist. Kui märkate mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid, nagu lihasnõrkus, nõrkus, mis algab käest ja jalgadest ning liigub keha kereosa poole, südamepekslemine, treemor või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest kohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kelle vanus on alla 12 aasta või kehakaal vähem kui 35 kg. Delstrigo kasutamist lastel, kelle vanus on alla 12 aasta või kehakaal vähem kui 35 kg ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Delstrigo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, kuna teised ravimid võivad mõjutada Delstrigo toimet ja Delstrigo võib mõjutada seda, kuidas mõned teised ravimid toimivad.

On mõningaid ravimeid, mida ei tohi võtta koos Delstrigoga. Vt loetelu lõigus „Delstrigot ei tohi võtta“.

Pidage nõu oma arstiga, enne kui võtate järgmisi ravimeid koos Delstrigoga, sest on võimalik, et teie arst peab muutma teie poolt võetavate ravimite annuseid:

- bosentaan (kopsuhaiguse ravim)
- dabrafeniib (nahavähi ravim)
- lesinuraad (podagra ravim)
- modafiniil (liigse unisuse vastane ravim)
- naftsilliin (ravim mõningate bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- rifabutiin (ravim mõningate bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu tuberkuloos)
- telotristaatetüül (kõhulahtisuse ravim kartsinoidsündroomiga inimestele)
- tioridasiin (ravim psühhiaatriliste seisundite, nagu skisofreenia raviks)

Kui teie arst otsustab, et te peate võtma neid ravimeid koos Delstrigoga, määrab ta teile 100 mg doraviriini tableti, mis tuleb võtta üks kord ööpäevas, ligikaudu 12 tundi pärast Delstrigo annust.

Arst võib kontrollida teie vereanalüüse või jälgida teid kõrvaltoimete suhtes, kui te võtate järgmisi ravimeid koos Delstrigoga:

- ledipasviir/sofosbuviiir (C-hepatiidi infektsiooni ravimid)
- siroliimus (ravim, mida kasutatakse keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast siirdamist)
- sofosbuviiir/velpatasviir (C-hepatiidi infektsiooni ravimid)
- takroliimus (ravim, mida kasutatakse keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast siirdamist)
- ravimid (tavaliselt vedelikud), mis sisaldavad sorbitooli ja teisi suhkrualkohole (nagu ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool), kui neid võetakse regulaarselt

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, kes räägib teile Delstrigo võtmisega seotud riskidest ja kasust. Parema on hoiduda Delstrigo kasutamisest raseduse ajal, sest seda ravimit ei ole uuritud rasedatel ning on teadmata, kas Delstrigo kasutamine raseduse ajal võib kahjustada teie last.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge ettevaatlik autojuhtimisel, jalgrattaga sõitmisel või masinatega töötamisel, kui tunnete pärast selle ravimi võtmist väsimust, pearinglust või unisust.

Delstrigo tabletid sisaldavad laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu laktoosi, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Delstrigot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Delstrigo on täielikku raviskeemi sisaldav ravim. Seda võetakse HIV raviks ainsa tabletina.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on 1 tablett üks kord ööpäevas. Kui te võtate teatud ravimeid, on võimalik, et arst peab muutma teie doraviriini annust. Vt ravimite loetelu lõigus „Muud ravimid ja Delstrigo“.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt (seda ei tohi purustada ega närida).
- Seda ravimit võib võtta koos toiduga või toidukordade vahel.

Kui te võtate Delstrigot rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem kui soovitatav annus. Kui olete kogemata võtnud rohkem ravimit, pöörduge oma arsti poole.

Kui te unustate Delstrigot võtta

- On tähtis, et te ei unusta võtmata ega jätta vahele Delstrigo annuseid.
- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub. Kuid kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud 12 tundi või vähem, jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.
- Ärge võtke kahte Delstrigo annust korraga, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, mida edasi teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Delstrigo võtmise

Kandke hoolt selle eest, et teil ei saaks Delstrigo otsa. Uuendage oma retsept või rääkige oma arstiga, enne kui Delstrigo on päris otsa saanud.

Kui te lõpetate Delstrigo võtmise, peab arst teie tervist tihti kontrollima ning tegema mitme kuu jooksul regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida teie HIV-infektsiooni. Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti tähtis, et te ei lõpetaks ravi Delstrigoga ilma sellest kõigepealt oma arstiga rääkimata. Mõnedel patsientidel on olnud selliseid vereanalüüside tulemusi või sümptomeid, mis näitavad, et nende hepatiit on halvenenud pärast lamivudiini või tenofoviirdisoproksiiliga ravi lõpetamist (need on kaks Delstrigo toimeainet kolmest). Delstrigoga ravi lõpetamisel võib arst teile soovitada, et alustaksite taas B-hepatiidi ravi. Te võite vajada vereanalüüse maksatalitluse kontrollimiseks 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugelearenenud maksahaiguse või maksatsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi lõpetada, sest see võib viia hepatiidi süvenemiseni, mis võib olla eluohtlik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.

Lõpetage Delstrigo võtmine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest: punetavad nahaga samal tasapinnal olevad märklaualaadsed või ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on sageli villid; naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs). Nende reaktsioonide esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- ebatavalised unenäod, uinumisraskused (unetus)
- peavalu, pearinglus, unisus
- köha, ninasümptomid
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine, kõhugaasid
- juuste väljalangemine, lõõve
- lihassümptomid (valu, jäikus)

- väsimuse tunne, palavik

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- maksaensüümide (ALAT) aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- hirmuunenäod, depressioon, ärevus, ärrituvus, segasus, enesetapumõtted
- keskendumisraskused, mäluhäired, torkimistunne kätes ja jalgades, lihasjäikus, halva kvaliteediga uni
- kõrge vererõhk
- kõhukinnisus, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine või tursumine (kõhupuhitus), seedehäire, vedel väljaheide, maospasmid, sage sooletühjendamine, kõhunäärme põletik (pankreatiit) (põhjustab kõhuvalu, oksendamist)
- sügelus
- liigesevalu, lihaskoe lagunemine, lihasnõrkus
- nõrkustunne, üldine halb enesetunne

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia)
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia)
- vereliistakute arvu vähenemine (teil tekivad kergemini veritsused)
- fosfaadi sisalduse vähenemine
- kaaliumi sisalduse vähenemine veres
- kreatiniini sisalduse suurenemine veres
- maksaensüümide (ASAT) aktiivsuse suurenemine
- lipaasi aktiivsuse suurenemine
- amülaasi aktiivsuse suurenemine
- hemoglobiini sisalduse vähenemine

Neerutuubulite rakukahjustuste tagajärjel võivad esineda lihasvalu, lihasnõrkus ja kaaliumi või fosfaadi sisalduse vähenemine veres.

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- agressiivsus, hallutsinatsioonid, raskused muutustega kohanemisel, meeleolumuutused, unes kõndimine
- hingamisraskus, suurenenud kurgumandlid
- tunne, et sool ei tühjene roojamisel täielikult
- suurenenud maks või rasvmaks, naha või silmade kollasus, kõhuvalu, mille põhjuseks on maksapõletik
- nahapõletik allergia tõttu, punetus põskedel, ninal, lõual või laubal, vistrikud või punnid näos, näo, huulte, keele või kurgu turse
- lihasnõrkus, luude nõrgenemine (koos luuvaludega, mõnikord tekivad luumurrud)
- neerukahjustus, neerukivid, neerupuudulikkus, neerutuubulite kahjustus, neerukahjustus, rohke urineerimine ja janutunne
- valu rinnus, külmatunne, valu, janu

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- magneesiumi sisalduse vähenemine
- laktatsidoos (vere liigne piimhappesisaldus)
- kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Väga harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st:

Vereanalüüsid võivad näidata ka järgmist:

- lüüdiipuudulikkus, mille korral ei teki enam uusi vere punaliblesid (puhas punavere aplaasia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Delstrigot säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“.
- Pudelil on desikant, mis kaitseb tablette niiskuse eest. Pudelil võib olla rohkem kui üks desikandipakike. Hoidke desikant pudelis ja ärge visake seda ära, enne kui olete ravimi ära tarvitanud.
- Hoidke pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Delstrigo sisaldab

- Toimeained on 100 mg doraviriini, 300 mg lamivudiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- Teised koostisosad on naatriumkroskarmelloos E468, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat E470b, mikrokristalliline tselluloos E460, veevaba kolloidne ränidioksiid E551, naatriumstearüülfumaraat. Õhukese polümeerikattega tableti kate sisaldab järgmisi koostisosi: karnaubavaha E903, hüpromelloos E464, kollane raudoksiid E172, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid E171 ja triatsetiin E1518.

Kuidas Delstrigo välja näeb ja pakendi sisu

Delstrigo on saadaval kollase ovaalse õhukese polümeerikattega tabletina, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja „776“ ning teine külj on sile.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- 1 pudel, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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.E.E.
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

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska:

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

dpoc.italy@msd.com

info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.