

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg doravirint, 300 mg lamivudint (3TC) és 245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-fumarátot (TDF) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

8,6 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, ovális alakú, 21,59 mm × 11,30 mm méretű tablettá, az egyik oldalán a vállalati logó és „776” szerepel mélynyomással, a másik oldal jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Delstrigo olyan humán immundeficiencia-vírus-1 (HIV-1) -fertőzött felnőttek kezelésére javallott, akiknél nincs bizonyíték a nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI) csoportjába tartozó gyógyszerekkel, a lamivudinnal vagy a tenofovirral szemben fennálló vagy korábbi rezisztenciára (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Delstrigo olyan HIV-1-fertőzött, legalább 35 kg testtömegű, 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére is javallott, akiknél nincs az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszerekkel, a lamivudinnal vagy a tenofovirral szemben fennálló vagy korábbi rezisztenciára utaló bizonyíték, valamint akiknél olyan toxicitás jelentkezett, amely kizárja az egyéb, tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó kezelés alkalmazását (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A Delstrigo javasolt dózisa felnőtteknél naponta egyszer egy 100/300/245 mg-os tablettá, szájon át bevéve, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Dózismódosítás

Ha a Delstrigo-t rifabutinnal adják egyidejűleg, a doravirin dózisát naponta kétszer 100 mg-ra kell emelni. Ez úgy érhető el, hogy a Delstrigo-dózishoz képest megközelítőleg 12 óra eltéréssel egy 100 mg-os doravirin tablettát (önmagában alkalmazva) is be kell venni (lásd 4.5 pont).

A doravirin más, közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását nem értékelték, de várható a doravirin koncentrációinak csökkenése. Ha az egyéb, közepesen erős CYP3A-induktorok (pl.: dabrafenib, leszinurad, boszentán, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotrisztát-etil) egyidejű

alkalmazása nem kerülhető el, a Delstrigo-dózis után megközelítőleg 12 órával naponta egy 100 mg-os doravirin tablettát is be kell venni (lásd 4.5 pont).

Kihagyott dózis

Ha a beteg a szokásos bevétel idejéhez képest 12 óránál rövidebb ideig nem vesz be egy dózis Delstrigo-t, mielőbb be kell vennie a Delstrigo-t, és vissza kell térnie a szokásos adagolási rendhez. Ha a beteg a szokásos bevétel idejéhez képest 12 óránál hosszabb ideig hagy ki egy dózis Delstrigo-t, nem szabad bevennie a kihagyott dózist, hanem a következő dózist annak szokásos, tervezett idejében kell bevennie. A beteg nem vehet be egyszerre 2 dózist.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a doravirin, a lamivudin és a tenofovir-dizoproxil 65 éves és idősebb betegeknel történő alkalmazásáról. Nincs arra bizonyíték, hogy az idős betegeknel eltérő dózusra lenne szükség, mint a fiatalabb felnőt betegeknel (lásd 5.2 pont). Az életkorral összefüggő elváltozások, mint például a vesefunkció csökkenése miatt ebben a korcsoportban fokozott elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges a Delstrigo dózisának módosítása az olyan betegeknel, akiknel a becsült kreatinin-clearance (CrCl) ≥ 50 ml/perc.

A Delstrigo alkalmazását nem szabad elkezdni az olyan betegeknel, akiknel a becsült kreatinin-clearance < 50 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont). A Delstrigo adását abba kell hagyni, ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc alá csökken (lásd 4.4 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel a lamivudin és a tenofovir-dizoproxil dózisintervallumának olyan mértékű módosítása szükséges, ami a kombinált tablettával nem érhető el (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknel a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil dózis módosítása nem szükséges. A doravirint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (Child–Pugh C stádium) nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a doravirin-expozíció növekedni fog-e a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ennélfogva elővigyázatosság javasolt a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel történő alkalmazásakor (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Delstrigo biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Delstrigo-t szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni, és egészben kell lenyelni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás erős citokróm P450 CYP3A-enziminduktor gyógyszerekkel, mivel a doravirin plazmakoncentrációk jelentős csökkenése várható, ami csökkentheti a Delstrigo hatásosságát (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ezek a gyógyszerek, a teljesség igénye nélkül, az alábbiak:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- rifampicin, rifapentin;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*);

- mitotán;
- enzalutamid;
- lumakaftor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

NNRTI-szubsztitúciók és a doravirin alkalmazása

A doravirint nem értékelték olyan betegeknél, akiknél korábban bármely más antiretrovirális terápiával szemben virológiai sikertelenséget figyeltek meg. A betegbevonás során kimutatott, NNRTI-vel összefüggő mutációk a kizárási kritériumok közé tartoztak a II.b/III. fázisú vizsgálatokban. A különböző NNRTI-szubsztitúciók által eredményezett, csökkent klinikai hatásossággal összefüggő érzékenységszökkenés határértékét nem állapították meg (lásd 5.1 pont). Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű klinikai tapasztalat a doravirin olyan HIV-1-fertőzött betegeknél történő alkalmazásáról, akiknél igazolt az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszerekkel szembeni rezisztencia.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS)/toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek doravirint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben a forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalatok alapján (lásd 4.8 pont). A gyógyszer rendelésekor a betegeket tájékoztatni kell ezeknek a mellékhatásoknak a jeleiről és tüneteiről, és szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulása tekintetében. Ha ezek gyanítható jelei és tünetei jelentkeznek, a doravirin-tartalmú kezelést azonnal le kell állítani és egyéb megfelelő kezelést kell fontolóra venni. A klinikai státuszt szorosan monitorozni kell, és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. Ha egy betegnél a doravirin-tartalmú kezelés során olyan súlyos reakció jelenik meg, mint például a TEN, ennél a betegnél többé tilos doravirint tartalmazó kezelést újraindítani.

A hepatitis B súlyos, akut exacerbációja az egyidejű HIV-1- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél

A retrovírus-ellenes kezelés elkezdése előtt minden HIV-1-fertőzött betegnél meg kell vizsgálni a hepatitis B vírus (HBV) jelenlétét.

Az egyidejű HIV-1- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél a hepatitis B súlyos, akut exacerbációjáról (pl. dekompenzált májműködés és májelégtelenség) számoltak be, és abbahagyták a lamivudin vagy a tenofovir-dizoproxil adását, ami a Delstrigo két összetevője. Az egyidejű HIV-1- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeket a Delstrigo-kezelés leállítása után mind klinikailag, mind laboratóriumi vizsgálatokkal még legalább néhány hónapig szorosan monitorozni kell. Ha arra szükség van, indokolt lehet elkezdeni a hepatitis B elleni kezelést, különösen az előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja dekompenzált májműködéshez és májelégtelenséghez vezethet.

Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó vesekárosodás

Vesekárosodásról, köztük akut veseelégtelenség és Fanconi-szindróma (súlyos hypophosphataemiával járó renalis tubularis károsodás) eseteiről számoltak be a tenofovir-dizoproxil, a Delstrigo egyik összetevőjének alkalmazása mellett.

A Delstrigo a nephrotoxicus gyógyszerek (pl. nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladáscsökkentők [NSAID-ok]) egyidejű vagy nemrégiben történt alkalmazása esetén kerülendő (lásd 4.5 pont). Nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladáscsökkentő adásának elkezdése után akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be a veseműködési zavar kockázati tényezőivel bíró, olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil mellett stabil állapotúnak tűntek. A betegek egy részénél hospitalizáció és vesepótló kezelés szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a

veseműködési zavar kockázata, szükség esetén a nem szteroid gyulladáscsökkentők alternatíváit kell mérlegelni.

A tartós vagy súlyosbodó csontfájdalom, végtagfájdalom, csonttörések és/vagy izomfájdalom vagy izomgyengeség a proximalis renalis tubulopathia manifesztációja lehet, és a veszélyeztetett betegeknél a vesefunkció vizsgálatát teszi szükségessé.

A kezelés elkezdése előtt, és a Delstrigo-kezelés alatt a klinikumnak megfelelően minden betegnél javasolt a becsült kreatinin-clearance vizsgálata. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a veseműködési zavar kockázata, beleértve azokat a betegeket is, akiknél az adefovir-dipivoxil adása alatt korábban renalis eseményeket észleltek, a Delstrigo elkezdése előtt javasolt a becsült kreatinin-clearance, a szérumszint, a vizelet glükóz és a vizeletfehérje vizsgálata, valamint a Delstrigo-kezelés alatt, a beteg állapotától függően a vesefunkció gyakoribb monitorozása szükséges.

A lamivudin és a tenofovir-dizoproxil elsősorban a veséken keresztül választódik ki. A Delstrigo adását abba kell hagyni, ha a becsült kreatinin-clearance 50 ml/perc alá csökken, mivel a lamivudin és a tenofovir-dizoproxil dózisintervallumának olyan mértékű módosítása szükséges, ami a kombinált tablettával nem érhető el (lásd 4.2 pont).

Csontvesztés és mineralizációs zavarok

A csont ásványianyag-sűrűsége

A HIV-1-fertőzött felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxil a csont ásványianyag-sűrűségének (bone mass density, BMD) kissé nagyobb mértékű csökkenésével és a csontmetabolizmus biokémiai markereinek növekedésével járt, ami a komparátorokkal összehasonlítva a csont-turnover növekedésére utal. A tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél a mellékpajzsmirigy-hormon szérumszintje és az 1,25 D-vitamin szintje szintén magasabb volt. Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD legkifejezettebb csökkenését a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél észlelték, amit egy hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitor tartalmazó rezsím részeként adtak.

A csontrendellenességek (amelyek ritkán csonttörésekhez vezethetnek) proximalis renalis tubulopathiával asszociálhatóak.

Nem ismertek a BMD- és biokémiai markerek tenofovir-dizoproxillal összefüggő változásainak hatásai a csontok hosszú távú egészségi állapotára, és a jövőbeni töréskockázatra. A csont ásványianyag-sűrűségének vizsgálata mérlegelendő azoknál a HIV-1-fertőzött felnőtt betegeknél, akik kórelőzményében patológiás csonttörések vagy osteoporosis vagy a csontvesztés egyéb kockázati tényezői szerepelnek. Noha a kalcium- és D-vitamin-pótlás hatását nem vizsgálták, ezek pótlása minden betegnél hasznos lehet. Ha csontrendellenességek feltételezhetők, megfelelő konzíliumot kell kérni.

Mineralizációs zavarok

Csontfájdalomként vagy végtagfájdalomként manifesztálódó, esetleg csonttörésekhez vezető, proximalis renalis tubulopathiához társuló osteomalacia eseteiről számoltak be a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggésben. Proximalis renalis tubulopathia esetén ízületi fájdalmakról és izomfájdalomról vagy izomgyengeségről is beszámoltak. Proximalis renalis tubulopathia következtében kialakuló hypophosphataemiára és osteomalaciára kell gondolni azoknál a veseműködési zavar kockázatának kitett betegeknél, akiknél a tenofovir-dizoproxilt tartalmazó készítmények alkalmazása közben tartós vagy súlyosbodó csont- vagy izomtünetek jelentkeznek (lásd 4.4 pont).

Egyéb antivirális gyógyszerek egyidejű alkalmazása

Doravirint/lamivudint/tenofovir-dizoproxilt tilos egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyek lamivudint tartalmaznak, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak (lásd 4.5 pont).

Doravirint/lamivudint/tenofovir-dizoproxilt nem szabad doravirinnel együtt alkalmazni, kivéve, ha arra dózismódosítás miatt (pl.: rifabutinnal) van szükség (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Alkalmazás CYP3A-induktorokkal

Körültétekintéssel kell eljárni a doravirin olyan gyógyszerekkel együtt történő felírásakor, amelyek csökkenthetik a doravirin-expozíciót (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Immunreaktivációs szindróma

A kombinált antiretrovirális terápiával kezelt betegeknél immunreaktivációs szindrómáról számoltak be. A kombinált antiretrovirális kezelés kezdeti fázisa alatt azoknál a betegeknél, akiknek az immunrendszere reagál, gyulladásos válaszreakció alakulhat ki a lassan progrediáló vagy reziduális opportunisták fertőzéseire (mint például a *Mycobacterium avium* fertőzés, a cytomegalovírus, a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP] vagy a tuberculosis), ami további vizsgálatokat és kezelést tehet szükségessé.

Autoimmun betegségek (például Basedow-kór, autoimmun hepatitis, polymyositis és Guillain–Barré szindróma) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a megjelenésükig eltelt idő rendkívül változó, és a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Laktóz

A Delstrigo laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Delstrigo a HIV-1-fertőzés kezelésére szolgáló teljes körű terápia, a Delstrigo-t nem szabad más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazni. Nem áll rendelkezésre információ más antiretrovirális gyógyszerekkel való potenciális gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozóan.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A Delstrigo doravirint, lamivudint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, ezért az egyes hatóanyagok mellett azonosított valamennyi kölsönhatás érvényes a Delstrigo esetén is. Ezek az 1. táblázatban kerülnek bemutatásra.

Más gyógyszerek doravirinre, lamivudinra és tenofovir-dizoproxilra gyakorolt hatásai

Doravirin

A doravirint elsősorban a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-t indukáló vagy gátló gyógyszerek befolyásolhatják a doravirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil egyidejűleg nem alkalmazható olyan gyógyszerekkel, amelyek erős CYP3A-enziminduktorok, mivel a doravirin plazmakoncentrációk jelentős csökkenésének kialakulása várható, ami csökkentheti a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil hatásosságát (lásd 4.3 és 5.2 pont).

A közepesen erős CYP3A-induktor rifabutinnal történő egyidejű alkalmazás csökkentette a doravirin koncentrációit (lásd 1. táblázat). A Delstrigo rifabutinnal történő egyidejű alkalmazásakor a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil dózis után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os doravirin dózist is kell adni naponta (lásd 4.2 pont).

A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil más, közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását nem értékelték, de várható a doravirin koncentrációinak csökkenése. Ha az egyéb, közepesen erős CYP3A-induktorok (pl.: dabrafenib, leszinurad, boszentán, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotrisztát-etil) egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, egy 100 mg-os dózis doravirint is kell adni naponta a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil dózis alkalmazása után hozzávetőleg 12 órával (lásd 4.2 pont).

A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil és a CYP3A-inhibitor gyógyszerek egyidejű alkalmazása emelkedett doravirin plazmakoncentrációkat eredményezhet. A doravirin CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásakor azonban dózismódosítás nem szükséges.

Lamivudin

Mivel a lamivudin kombinált glomerulusfiltráció és aktív tubuláris szekréció útján elsősorban a veséken keresztül eliminálódik (lásd 5.2 pont), a lamivudin szérumkoncentrációit növelheti a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek csökkentik a vesefunkciót, vagy versengenek az aktív tubuláris szekrécióért.

Tenofovir-dizoproxil

Mivel a tenofovir kombinált glomerulus filtráció és aktív tubuláris szekréció útján elsősorban a veséken keresztül eliminálódik (lásd 5.2 pont), a tenofovir szérumkoncentrációit növelheti a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek csökkentik a vesefunkciót, vagy versengenek az OAT1-en, OAT3-on vagy MRP4-en keresztüli aktív tubuláris szekrécióért.

A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil tenofovir-dizoproxil tartalma miatt a készítmény alkalmazását kerülni kell nephrotoxicus gyógyszer egyidejű adásakor, vagy annak nemrégiben történt alkalmazásakor. Néhány példa ezek közül, a teljesség igénye nélkül: aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciclovir, valganciklovir, aminoglikozidok (pl. gentamicin) és nagy dózisu vagy többféle, együtt adott nem szteroid gyulladáscsökkentő (lásd 4.4 pont).

A doravirin, lamivudin és tenofovir-dizoproxil más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Doravirin

A naponta egyszer, 100 mg-os dózisban adott doravirinnek valószínűleg nincs klinikailag jelentős hatása azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjára, amelyeknek abszorpciója és/vagy eliminációja a transzportproteinektől függ, vagy amelyeket a CYP-enzimek metabolizálnak.

A doravirin és a midazolám – amely egy érzékeny CYP3A-szubsztrát – együttes alkalmazása azonban 18%-os midazolám-expozíció csökkenést eredményezett, ami arra utal, hogy a doravirin gyenge CYP3A-induktor lehet. Ennélfogva körültekintéssel kell eljárni a doravirin olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazásakor, amelyek szűk terápiás tartományú, érzékeny CYP3A-szubsztrátok (pl.: takrolimus és szilolimusz).

Lamivudin

A lamivudin nem gátolja, és nem indukálja a CYP-enzimeket.

Tenofovir

Az *in vitro* kísérletek eredményei és a tenofovir ismert eliminációs útvonala alapján a tenofovir és egyéb gyógyszerek közötti, CYP által mediált kölcsönhatások potenciálja alacsony.

Interakciós táblázat

Az 1. táblázat a Delstrigo egyes hatóanyagaival kapcsolatos igazolt és egyéb, lehetséges gyógyszerkölcsönhatásokat mutatja be, de a felsorolás nem teljes (az emelkedést a ↑ jelzi, a csökkenést a ↓ jelzi, és azt, hogy nincs változás, a ↔ mutatja). A tenofovir-dizoproxil vagy lamivudin alkalmazása mellett előforduló potenciális gyógyszerkölcsönhatásokat lásd 4.4 és 5.2 pontban.

1. táblázat: A Delstrigo egyes hatóanyagai és más gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Savcsökkentő szerek		
antacid (alumínium- és magnézium-hidroxid belsőleges szuszpenzió) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Dózismódosítás nem szükséges.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Dózismódosítás nem szükséges.
omeprazol	A doravirinnel vagy a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizop roxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
Angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitorok		
lizinopril	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ lizinopril	Dózismódosítás nem szükséges.
Antiandrogének		
enzalutamid	A doravirinnel vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizop roxillal való kölcsönhatást nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Antibiotikumok		
nafcillin	A doravirinnel vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizop roxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózis doravirint is be kell venni naponta.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antikonvulzív szerek		
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbitál fenitoin	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Antidiabetikumok		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Dózismódosítás nem szükséges.
kanagliflozin liraglutid szitagliptin	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ szitagliptin	Dózismódosítás nem szükséges.
Hasmenés elleni szerek		
telotrisztát-etil	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózis doravirint is be kell venni naponta.
Köszvény elleni és uricosuriás szerek		
leszinurad	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózis doravirint is be kell venni naponta.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Mycobacterium ellenes szerek		
Egyszeri dózis rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Többszöri dózis rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (A CYP3A indukciója)	
rifapentin	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (A CYP3A indukciója)	Ha a doravirint/lamivudint/tenofovir-dizo- proxilt rifabutinnal adják egyidejűleg, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózis doravirint is be kell venni naponta.
Daganatellenes szerek		
mitotán	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Antipszichotikumok		
tioridazin	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózisu doravirint is be kell venni naponta.
Azol típusú gombaellenes szerek		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
flukonazol itrakonazol pozakonazol vorikonazol	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Kalciumcsatorna-blokkolók		
diltiazem verapamil	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Cysticus fibrosis kezelésére alkalmazott szerek		
lumakaftor	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Endothelin-receptor antagonisták		
boszentán	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózisú doravirint is be kell venni naponta.
Hepatitis C elleni antivirális szerek		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (A CYP3A gátlása) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ledipaszevir + szofoszebuvir (90 mg ledipaszevir SD + 400 mg szofoszebuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipaszevir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ szofoszebuvir 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) Várható: ↑ tenofovir	Az egyidejűleg doravirint/lamivudint/tenofovir-dizo- proxilt és ledipaszevrit/szofoszebuvirt kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő mellékhatásokat.
szofoszebuvir/velpatas zevir	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Az egyidejűleg doravirint/lamivudint/tenofovir-dizo- proxilt és szofoszebuvir/velpataszevrit kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő mellékhatásokat.
szofoszebuvir	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
daklataszevir	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
ombitaszevir/ paritaprevir/ritonavir és daszabuvir +/- ritonavir	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása a ritonavir miatt)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
daszabuvir	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
glekaprevir, pibrentaszvir	A doravirinnel vagy doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↑ doravirin (A CYP3A gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
ribavirin	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin	Dózismódosítás nem szükséges.
Gyógynövénykészítmények		
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
HIV antirális szerek		
tenofovir-dizoproxil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Dózismódosítás nem szükséges.
lamivudin + tenofovir-dizoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir-dizoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Immunszuppresszánsok		
takrolimusz szirolimusz	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ doravirin ↓ takrolimusz, szirolimusz (A CYP3A indukciója)	Monitorozni kell a takrolimusz- és a szirolimusz-koncentrációkat a vérben, mivel lehet, hogy változtatni kell ezeknek a szereknek az adagolásán.
Kínáz-inhibitorok		
dabrafenib	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózisú doravirint is be kell venni naponta.
Egyéb		
szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg-os egyszeri dózis lamivudin belsőleges oldat lamivudin AUC ↓ 14%; 32%; 35% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Ha lehetséges, kerülni kell a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil tartós együttes adását szorbitot vagy egyéb, ozmotikusan aktív polialkoholokat (pl.: xilit, mannit, laktit, maltit) tartalmazó gyógyszerekkel. Ha a tartós együttes alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelni kell a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozását.
Opioid fájdalomcsillapítók		
metadon (20-200 mg QD egyenre szabott dózis, doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
buprenorfin naloxon	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ buprenorfin ↔ naloxon	Dózismódosítás nem szükséges.
Orális fogamzásgátlók		
(0,03 mg etinil-ösztadiol/ 0,15 mg levonorgesztrel SD, doravirin 100 mg QD)	↔ etinil-ösztadiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgesztrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Dózismódosítás nem szükséges.
norgesztimát/etinil-ösztadiol	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ norgesztimát/etinil-ösztadiol	Dózismódosítás nem szükséges.
Pszichostimulánsok		
modafinil	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↓ doravirin (A CYP3A indukciója)	Az egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a doravirin/lamivudin/tenofovir-dizo- proxil dózisa után hozzávetőleg 12 órával egy 100 mg-os dózisú doravirint is be kell venni naponta.
Sedativumok/hypnoticumok		
midazolám (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolám AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Dózismódosítás nem szükséges.
Sztatinok		
atorvasztatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvasztatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Dózismódosítás nem szükséges.
rozuvasztatin szimvasztatin	A doravirinnel vagy a doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir- dizoproxillal való interakciót nem vizsgálták. Várható: ↔ rozuvasztatin ↔ szimvasztatin	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területenként	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Geometriai átlagarány (90%-os CI)*	A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir -dizoproxillal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
↑ = emelkedés, ↓ = csökkenés, ↔ = nincs változás CI = konfidenciaintervallum; SD = egyszeri dózis; QD = naponta egyszer; BID = naponta kétszer *AUC _{0-∞} az egyszeri dózis esetén, AUC ₀₋₂₄ a naponta egyszeri dózis esetén.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A doravirin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A terhes nőkkel végzett vizsgálatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 3000 vizsgálati eredmény az első trimeszterben) a különálló lamivudin hatóanyag más antiretrovirális szerekkel történő együttes alkalmazásakor nem igazolt malformatív toxicitást. A terhes nőkkel végzett vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt malformatív vagy foeto-/neonatalis toxicitást a tenofovir-dizoproxillal összefüggésben.

Antiretrovirális Terhességi Regiszter

A terhesség alatt antiretrovirális gyógyszerek hatásának kitett betegeknek a maternalis-foetalis eredmények monitorozása érdekében Antiretrovirális Terhességi Regisztert hoztak létre. Ajánlott, hogy az orvosok regisztrálják a betegeiket ebbe a regiszterbe.

A doravirinnel végzett állatkísérletek nem igazoltak közvetett vagy közvetlen káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazolták a tenofovir-dizoproxil okozta közvetett vagy közvetlen káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A lamivudinnal végzett állatkísérletek a korai embrionális halálozás növekedését mutatták nyulaknál, de nem mutatták patkányoknál (lásd 5.3 pont). Kimutatták, hogy embereknél a lamivudin átjuthat a placentán. A lamivudin gátolhatja a cellularis DNS-replikációt (lásd 5.3 pont). E felismerés klinikai jelentősége nem ismert.

A Delstrigo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doravirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai/toxikológiai adatok a doravirin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont).

A lamivudint azonosították a kezelt nők szoptatott újszülöttjeiben/csecsemőiben. A HIV-fertőzés miatt kezelt több mint 200 anya/gyermek párosnál rendelkezésre álló adatok alapján a HIV-fertőzés miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben a lamivudin szérumkoncentrációi nagyon alacsonyak (az anyai szérumkoncentrációk < 4%-a), és progresszíven, a nem kimutatható szintre csökkennek, amikor a szoptatott csecsemő eléri a 24 hetes életkort. A lamivudin biztonságosságáról nem áll rendelkezésre adat, amikor három hónaposnál fiatalabb csecsemőknek adják.

A tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. A tenofovir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A Delstrigo fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. Az állatkísérletek a javasolt klinikai dózis mellett embereknél elért expozíciónál magasabb expozíciós szintek mellett nem jelzik a doravirin, lamivudin vagy tenofovir-dizoproxil fertilitásra gyakorolt káros hatását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Delstrigo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Delstrigo-kezelés alatt fáradtságról, szédülésről és somnolenciáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A beteg gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességének értékelésekor ezt figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A doravirinnel és 2 nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóval (NRTI) végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger (4%) és a fejfájás (3%) volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT és DRIVE-AHEAD) a doravirin és 2 NRTI alkalmazásakor jelentett mellékhatások és a forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalatok az alábbiakban kerülnek felsorolásra, szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint. Az egyes gyakorisági kategóriákban belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A doravirinnel/lamivudinnal/tenofovir-dizoproxillal kapcsolatba hozott mellékhatások táblázatos összefoglalása

Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Ritka	pustulosus bőrkiütés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	neutropenia*, anaemia*, thrombocytopenia*
Nagyon ritka	tiszta vörösvértest aplasia*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	hypophosphataemia, hypokalaemia*
Ritka	hypomagnesaemia, laktacidózis*
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	abnormális álmok, insomnia ¹
Nem gyakori	rémálom, depresszió ² szorongás ³ , irritabilitás, zavarodottság, öngyilkossági gondolatok
Ritka	agresszió, hallucináció, alkalmazkodási zavar, hangulatváltozás, somnambulismus
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	fejfájás, szédülés, somnolencia
Nem gyakori	figyelemzavar, memóriazavar, paraesthesia, izomtónus-fokozódás, rossz minőségű alvás
Nagyon ritka	perifériás neuropathia (vagy paraesthesia)*
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	hypertensio

Gyakoriság	Mellékhatások
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	köhögés*, nasalis tünetek*
Ritka	dyspnoe, tonsilla hypertrophia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	hányinger, hasmenés, hasi fájdalom ⁴ , hányás, flatulentia
Nem gyakori	székrekedés, hasi diszkomfort ⁵ , hasi puffadás, dyspepsia, laza széklet ⁶ , gastrointestinalis motilitási zavarok ⁷ , pancreatitis*
Ritka	rectalis tenesmus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Ritka	steatosis hepatis*, hepatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	alopecia*, bőrkütiés ⁸
Nem gyakori	pruritus
Ritka	allergiás dermatitis, rosacea, angiooedema*
Nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	izombetegségek*
Nem gyakori	myalgia, arthralgia, rhabdomyolysis* [†] , izomgyengeség* [†]
Ritka	csont- és izomrendszeri fájdalom, osteomalacia (csontfájdalomként manifesztálódik, és nem gyakran csonttörésekhez vezet)*, myopathia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	emelkedett kreatininszint*, proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi szindrómát is)*
Ritka	akut vesekárosodás, vesebetegség, hólyagkő, vesekő, akut veseelégtelenség*, veseelégtelenség*, akut tubularis necrosis*, nephritis (beleértve az akut interstitialis nephritist is)*, nephrogen diabetes insipidus*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	fáradtság, láz*
Nem gyakori	gyengeség, rossz közérzet
Ritka	mellkasi fájdalom, hidegrázás, fájdalom, szomjúság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint ⁹
Nem gyakori	emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett lipázsint, emelkedett amilázsint, csökkent hemoglobinszint
Ritka	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben

Gyakoriság	Mellékhatások
*Ezt a mellékhatást nem a doravirinnel végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) azonosították, hanem a 3TC és/vagy a TDF alkalmazási előírása alapján szerepel mellékhatásként ebben a táblázatban. A 3TC vagy a TDF alkalmazási előírásában szereplő legmagasabb gyakorisági kategória van feltüntetve. †Ez a mellékhatás a proximális renalis tubulopathia következtében jelentkezhet. A betegség hiánya esetén úgy tekintendő, hogy nem áll ok-okozati összefüggésben a tenofovir-dizoproxilal. ¹insomnia: insomnia, elalvási nehézség és alvászavar. ²depresszió: depresszió, depressziós hangulat, major depresszió és tartós depresszív kórkép. ³szorongás: szorongás és generalizált szorongás. ⁴hasi fájdalom: hasi fájdalom és gyomortáji fájdalom. ⁵hasi diszkomfort: hasi diszkomfort és epigastriális diszkomfort. ⁶laza széklet: laza széklet és abnormális széklet. ⁷gastrointestinalis motilitási zavarok: gastrointestinalis motilitási zavarok, és gyakori székletürítés. ⁸bőrkiütés: bőrkiütés, macularis bőrkiütés, erythematosus, generalizált bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés és urticaria. ⁹emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és hepatocelluláris károsodás.	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismert tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (SCAR), mint például toxicus epidermalis necrolysist (TEN) jelentettek doravirint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát 45, virológiailag szuppresszált vagy korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött, 12 - < 18 éves gyermek és serdülő bevonásával egy nyílt elrendezésű vizsgálatban (IMPACT 2014 [027-es protokoll]) értékelték a 48. hétig. A biztonságossági profil gyermekek és serdülők esetében hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Doravirin

Nincs információ a doravirin túladagolás okozta potenciális akut panaszokról és tünetekről.

Lamivudin

Mivel haemodialysissel (4 órás), folyamatos ambuláns peritonealis dialysissel és automatizált peritonealis dialysissel elhanyagolható mennyiségű lamivudin került eltávolításra, a lamivudin túladagolás esetén alkalmazott folyamatos haemodialysis kedvező klinikai hatása nem ismert.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir-dizoproxil hatékonyan eltávolítható haemodialysissel, az extrakciós együtttható körülbelül 54%. Egyetlen 245 mg-os dózis tenofovir-dizoproxil adása után egy 4 órás haemodialysis-kezelés az alkalmazott tenofovir-dózis megközelítőleg 10%-át távolította el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, ATC-kód: J05AR24

Hatásmechanizmus

Doravirin

A doravirin a HIV-1 egy piridinon típusú, nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitora, és a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív gátlása útján gátolja a HIV-1 replikációját. A doravirin nem gátolja a humán cellularis DNS polimeráz alfa és beta, sem a mitokondriális DNS polimeráz gamma.

Lamivudin

A lamivudin egy nukleozidanalóg. Intracellularisan a lamivudin aktív, 5'-trifoszfát metabolitjává, lamivudin-trifoszfáttá (3TC-TP) foszforilálódik. A 3TC-TP fő hatásmechanizmusa a nukleotid analóg beépülése után a reverz transzkriptáz DNS-lánc termináció útján történő gátlása.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir-dizoproxil az adenzin-monofoszfát aciklikus nukleozid-foszfónát diészter analógja. A tenofovir-dizoproxil kiinduláskor diészter hidrolízis útján tud tenofovorrá alakulni, majd ezt követően a cellularis enzimek foszforilálják, és tenofovir-difoszfát alakul ki. A tenofovir-difoszfát a HIV-1 reverz transzkriptáz aktivitását a természetes szubsztát dezoxiadenozin 5'-trifoszfáttal folytatott versengés, majd a DNS-be történő beépülést követően a DNS-lánc terminációja által gátolja. A tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimeráz alfa és beta, valamint a mitokondriális DNS-polimeráz gamma gyenge inhibitora.

Sejtenyészetekben mutatott vírusellenes aktivitás

Doravirin

A doravirin a HIV-1 vad típusú laboratóriumi törzseivel szemben $12,0 \pm 4,4$ nM-os EC_{50} -értéket mutatott, amikor 100%-os normál humán szérum jelenlétében MT4-GFP riporter sejteket alkalmaztak. A doravirin a primer HIV-1 izolátumok széles paneljével (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) szemben vírusellenes aktivitást mutatott, 1,2 nM és 10,0 nM közé eső EC_{50} -érték mellett. A doravirin vírusellenes aktivitása nem volt antagonistikus lamivudinnal és tenofovir-dizoproxillal kombinációban.

Lamivudin

A lamivudin HIV-1 elleni vírusellenes aktivitását számos sejtvonalon, köztük monocytákon és perifériás vér mononukleáris sejteken is értékelték standard érzékenységi tesztekkel. Az EC₅₀-értékek a 0,003 – 15 µM-os tartományba estek (1 µM = 0,23 mikrogramm/ml). A lamivudin medián EC₅₀-értéke 60 nM volt (tartomány: 20–70 nM), 35 nM (tartomány: 30–40 nM), 30 nM (tartomány: 20–90 nM), 20 nM (tartomány: 3–40 nM), 30 nM (tartomány: 1–60 nM), 30 nM (tartomány: 20–70 nM), 30 nM (tartomány: 3–70 nM), és 30 nM (tartomány: 20–90 nM) az A-G és O csoportú HIV-1 víruskládokkal szemben (n = 3, kivéve n = 2 a B klád esetén). A krónikus HCV-fertőzés kezelésére alkalmazott ribavirin (50 µM) a lamivudin HIV-1-ellenes aktivitását 3,5-szeresével csökkentette az MT-4 sejteknél.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni vírusellenes aktivitását T-lymphoblastoid sejtvonalakon, primer monocyta/macrophag sejteken, valamint perifériás vérből származó lymphocytákon vizsgálták. A tenofovir EC₅₀-értékei a 0,04–8,5 µM tartományba estek. A tenofovir sejtenyészeten az A, B, C, D, E, F, G és O HIV-1 kládokkal szemben mutatott vírusellenes aktivitást (az EC₅₀-értékek a 0,5–2,2 µM közötti tartományba estek).

Rezisztencia

Sejtenyészetekben

Doravirin

Doravirin-rezisztens törzsek szelektálódtak ki a sejtenyészeten, különböző eredetű és altípusú, vad típusú HIV-1-ből, valamint NNRTI-rezisztens HIV-1-ből indulva. A reverz transzkriptázban megfigyelt, újonnan megjelenő aminosav-szubsztitúciók közé tartozott: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L és Y318F. A V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L és Y318F szubsztitúciók 3,4–70-szeres érzékenységsökkenést eredményeztek a doravirinnel szemben. Az Y318F-fel együttesen előforduló V106A, V106M, V108I, vagy F227C szubsztitúciók nagyobb érzékenységsökkenést eredményeztek a doravirinnel szemben, mint önmagában az Y318F, ami a doravirinnel szembeni érzékenység 10-szeres csökkenését jelentette. A gyakori NNRTI-rezisztens mutációk (K103N, Y181C) nem szelektálódtak ki az *in vitro* vizsgálatban. A V106A (megközelítőleg 19-szeres változást eredményez) kezdeti szubsztitúcióként jelent meg a B vírusaltípusnál, az A és a C vírusaltípusnál pedig V106A vagy V106M jelent meg. Ezt követően az F227(L/C/V) vagy L234I jelent meg a V106 szubsztitúciók mellett (a kettős mutáció > 100-szoros változást eredményez).

Lamivudin

A HIV-1 lamivudin-rezisztens variánsai sejtenyészeten és lamivudinnal kezelt betegeknek szelektálódtak ki. A genotípus-analízis kimutatta, hogy a rezisztencia egy, a HIV-1 reverz transzkriptáz 184-es kodonjában történt specifikus aminosav szubsztitúció következménye, amely a metionint izoleucinná vagy valinná változtatja át (M184V/I).

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir hatására kisselektálódott HIV-1-izolátumok K65R szubsztitúciót expresszáltak a HIV-1 reverz transzkriptázban, és a tenofovirrallal szembeni érzékenység 2–4-szeres csökkenését mutatták. Emellett a tenofovir hatására kisselektálódott egy, a HIV-1 reverz transzkriptázban lévő K70E szubsztitúció, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirrallal szembeni, alacsony szintű, csökkent érzékenységet eredményez.

Klinikai vizsgálatokban

Korábban nem kezelt felnőtt vizsgálati alanyok

Doravirin

A III. fázisú, DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD vizsgálatot olyan, korábban nem kezelt betegekkel (n = 747) végezték, amelyben az alábbi NNRTI-szubsztitúciók a kizárási kritériumok részét képezték: 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.

Az alábbi, de novo rezisztenciát figyelték meg a rezisztencia analízis részhalmazban (a virológiai sikertelenség időpontjában vagy a vizsgálatból történő korai kilépéskor a betegeknél a HIV-1-RNS-szintje magasabb mint 400 kópia/ml, és rendelkeznek rezisztencia adatokkal).

3. táblázat: Rezisztencia kialakulása legfeljebb a 96. hétig a protokoll szerint definiált virológiai sikertelenség populációban + a vizsgálatból korán kilépett alanyok populációjában

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-k* (383)	DRV/r + NRTI-k* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Sikeres genotípus, n	15	18	32	33
Genotípusos rezisztencia				
DOR-ra vagy kontrollra (DRV vagy EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI alapgyógyszeres kezelésre	2**	0	6	5
csak M184I/V	2	0	4	4
csak K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI-k a DOR karon: FTC/TDF (333) vagy ABC/3TC (50); NRTI-k a DRV+r karon: FTC/TDF (335) vagy ABC/3TC (48) **A vizsgálati alanyok FTC/TDF-et kaptak ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r = ritonavir				

A reverz transzkriptázban mutatkozó, újonnan megjelenő doravirin-asszociált rezisztencia szubsztitúciók közé az alábbiak közül egy vagy több tartozott: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R és Y318Y/F.

Virológiailag szuppresszált felnőtt vizsgálati alanyok

A DRIVE-SHIFT vizsgálatot olyan, virológiailag szuppresszált betegek (N = 670) bevonásával végezték, akiknek kórtörténetében nem szerepelt sikertelen kezelés (lásd a Klinikai tapasztalat részt). A PI- vagy INI-alapú kezeléssel átállított betegeknél a doravirinnel, lamivudinval, és tenofovirral szembeni genotípusos rezisztencia igazolt hiánya (az első kezelés megkezdése előtt) a beválasztási kritériumok részét képezte. A kizárási NNRTI-szubsztitúciók felsorolását lásd fent (DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD), a K103N, G190A és Y181C RT szubsztitúciók kivételével (a DRIVE-SHIFT vizsgálatban elfogadott). A dokumentált, kezelést megelőző rezisztencia-genotipizálás nem volt követelmény az NNRTI-alapú kezeléssel átállított betegek esetében.

A DRIVE-SHIFT klinikai vizsgálatban a kezdeti 48 hetes (azonnali áttérés, N = 447) vagy a 24 hetes (késleltetett áttérés, N = 209) Delstrigo-kezelés alatt egyetlen vizsgálati alanynál sem jelentkezett genotípusos vagy fenotípusos rezisztencia a DOR-ral, a 3TC-vel, vagy a TDF-fel szemben. Egy vizsgálati alanynál jelentkezett M184M/I RT mutáció és fenotípusos rezisztencia a 3TC-vel és az FTC-vel szemben a kiindulási kezelési sémával folytatott terápia során. A kiindulási (K103N, G190A, vagy Y181C RT) NNRTI-mutációkkal rendelkező 24 vizsgálati alany közül (11 az azonnali átállási csoportban, 13 a késleltetett átállási csoportban) egyiknél sem jelentkezett virológiai sikertelenség a 48. hétig vagy a kezelés felfüggesztésekor.

Gyermekek és serdülők

Az IMPAACT 2014 (027-es protokoll) klinikai vizsgálatban nem volt olyan, kiinduláskor virológiailag szuppresszált vizsgálati alany, aki megfelelt volna a rezisztencia-analízis kritériumainak. Egy, korábban nem kezelt vizsgálati alanynál – aki megfelelt a virológiai sikertelenség protokoll által előírt kritériumainak (2 egymást követő plazma HIV-1 RNS-teszt, amelynek eredménye

≥ 200 kópia/ml a 24. héten vagy azután) – értékelték a rezisztencia kialakulását; és nem mutattak ki genotípusos vagy fenotípusos rezisztenciát a doravirinnel, a lamivudinnal vagy a tenofovirral szemben.

Keresztrezisztencia

Nem igazoltak jelentős keresztrezisztenciát a doravirin-rezisztens HIV-1 variánsok és a lamivudin/emtricitabin vagy tenofovir vagy a lamivudin- vagy tenofovir-rezisztens variánsok és a doravirin között.

Doravirin

A doravirint korlátozott számú, NNRTI-rezisztenciával rendelkező betegnél értékelték (K103N n = 7, G190A n = 1); valamennyi beteg vírusterhelési szintje < 40 kópia/ml-re szuppresszáldott a 48. héten. A különböző NNRTI-szubsztitúciók által eredményezett, csökkent klinikai hatásossággal összefüggő érzékenységsökkenés határértékét nem állapították meg.

100%-os normál humán szérumban vizsgálva a gyakori, NNRTI-vel asszociált mutációkat hordozó HIV-1 laboratóriumi törzsek reverz transzkriptáz K103N, Y181C vagy K103N/Y181C szubsztitúciói a doravirinnel szembeni érzékenység kevesebb mint 3-szoros csökkenését mutatják a vad típus vírusához képest. *In vitro* vizsgálatokban a doravirin szuppresszálni tudta az alábbi, NNRTI-vel összefüggő szubsztitúciókat: K103N, Y181C és G190A mutációk, a klinikailag jelentős koncentrációk mellett.

Egy NNRTI-asszociált mutációkat tartalmazó, 96 különböző klinikai izolátumból álló panel esetén értékelték a doravirin érzékenységet, 10%-os foetalis bovin szérumban jelenlétében. Az Y188L szubsztitúciót vagy A98G, H221Y, P225H, F227C vagy Y318F szubsztitúcióval kombinált V106 szubsztitúciót tartalmazó klinikai izolátumok a doravirinnel szembeni érzékenység több mint 100-szoros csökkenését mutatták. Egyéb szubsztitúciók 5-10-szeres változást eredményeztek (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Az érzékenység 5-10-szeres csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.

A kezelés következtében kialakuló, doravirin rezisztencia-asszociált szubsztitúciók keresztrezisztenciához vezethetnek az efavirenzzel, a rilpivirinnel, a nevirapinnal és az etravirinnel szemben. Abból a 8 betegből, akiknél a kulcsfontosságú (pivotalis) vizsgálatokban magas szintű doravirin-rezisztencia alakult ki, a Monogram Phenosense vizsgálat alapján 6-nál állt fenn fenotípusos rezisztencia az EFV-re és a nevirapinra, 3-nál a rilpivirinre, és 3-nál állt fenn részleges rezisztencia az etravirinre.

Lamivudin

Az NRTI-k között keresztrezisztenciát figyeltek meg. Az M184I/V lamivudin-rezisztencia szubsztitúció emtricitabin-rezisztenciát eredményez. A lamivudin-rezisztens HIV-1 mutánsok szintén keresztrezisztensek voltak a didanozinra (ddI). Egyes zidovudinnal és didanozinnal kezelt betegeknél többféle reverztranszkriptáz-inhibitorra (köztük a lamivudinra is) rezisztens izolátumok jelentek meg.

Tenofovir-dizoproxil

Az NRTI-k között keresztrezisztenciát figyeltek meg. A tenofovir hatására a HIV-1 reverz transzkriptázban kisselektálódott K65R szubsztitúció szintén kisselektálódott néhány abakavirral vagy didanozinnal kezelt, HIV-1-fertőzött betegnél. A K65R szubsztitúciót tartalmazó HIV-1-izolátumok csökkent érzékenységet mutattak az emtricitabinnal és a lamivudinnal szemben is. Ezért a nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok között keresztrezisztencia jelentkezhet az olyan betegeknél, akiknél a vírus K65R szubsztitúciót hordoz. A klinikailag a tenofovir-dizoproxil hatására kisselektálódott K70E szubsztitúció csökkent érzékenységet eredményez az abakavirral, a didanozinnal, az emtricitabinnal, a lamivudinnal és a tenofovirral szemben. Az olyan betegektől származó HIV-1-izolátumok (n = 20), akiknél a HIV-1-vírus átlagosan 3, zidovudinnal asszociált reverztranszkriptáz aminosav szubsztitúciót expresszál (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F vagy K219Q/E/N), a tenofovirral szembeni érzékenység 3,1-szeres csökkenését mutatták. Azoknál a betegeknél, akiknél a vírus L74V reverz transzkriptáz szubsztitúciót expresszál, zidovudin

rezisztenciával asszociált szubsztitúció nélkül (n = 8), csökkent a tenofovir-dizoproxilal szembeni válaszreakció. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre azokkal a betegekkel kapcsolatban, akiknél a vírus a HIV-1 reverz transzkriptázban Y115F szubsztitúciót (n = 3), Q151M szubsztitúciót (n = 2) vagy T69 inzerciót (n = 4) expresszál, de mindannyiuknál csökkent válaszreakciót észleltek a klinikai vizsgálatokban.

Klinikai tapasztalat

Korábban nem kezelt, felnőtt betegek

A doravirin hatásosságát két III. fázisú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, aktív kontrolllos, korábban antiretrovirális kezelést nem kapott felnőtt, HIV-1-fertőzött betegekkel (n = 1494) végzett vizsgálatból (DRIVE-FORWARD és DRIVE-AHEAD) származó, 96. heti adatok elemzése alapján értékelték. Lásd az NNRTI-szubsztitúciókra – amelyek a kizárási kritériumok részét képezték – vonatkozó Rezisztencia részt.

A DRIVE-FORWARD-vizsgálatba 766 beteget randomizáltak, akik legalább 1 dózis 100 mg-os doravirint vagy 800 mg darunavirt + 100 mg ritonavirt kaptak naponta egyszer, mindkettőt emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (FTC/TDF) vagy abakavir/lamivudin kombinációval (ABC/3TC) együtt adva, a vizsgáló döntése szerint. A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 33 év volt (tartomány: 18–69 év), 86%-uknál volt a CD4+ T-sejt-szám magasabb mint 200 sejt/mm³, 84%-uk volt férfi, 27%-uk volt nem fehérbőrű, 4%-uknak volt hepatitis B és/vagy C vírus társfertőzésük, 10%-uk anamnézisben szerepelt AIDS, 20%-uknál volt a HIV-1-RNS-szintje magasabb mint 100 000 kópia/ml, 13%-uk kapott ABC/3TC-t és 87%-uk kapott FTC/TDF-et. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a terápiás csoportok között.

A DRIVE-AHEAD-vizsgálatba 728 beteget randomizáltak, akik legalább 1 dózis 100/300/245 mg-os doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxilt (DOR/3TC/TDF) vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt (EFV/FTC/TDF) kaptak naponta egyszer. A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 31 év volt (tartomány: 18-70 év), 85%-uk volt férfi, 52%-uk volt nem fehérbőrű, 3%-uknak volt hepatitis B vagy C társfertőzésük, 14%-uk anamnézisében szerepelt AIDS, 21%-uknál volt a HIV-1-RNS-szintje magasabb mint 100 000 kópia/ml és 12%-uknál volt a CD4+ T-sejt-szám < 200 sejt/mm³. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a terápiás csoportok között.

A DRIVE-FORWARD és a DRIVE-AHEAD-vizsgálat 48. és 96. heti eredményeit a 4. táblázat mutatja be. A doravirin-alapú kezelések konzisztens hatásosságot mutattak a különböző demográfiai jellemzők és kiindulási prognosztikai faktorok mellett.

4. táblázat: Hatásossági válasz (< 40 kópia/ml, pillanatnyi eredmény módszer) kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. hét	83%	79%	84%	80%
Különbség (95%-os CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. hét*	72% (N = 379)	64% (N = 376)	76% (N = 364)	73% (N = 364)
Különbség (95%-osCI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
48. heti eredmény (<40 kópia/ml) kiindulási tényezőnként				
HIV-1-RNS kópia/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-sejt-szám, sejt/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 háttérkezelés				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	Nem alkalmazható	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)		
Vírus altípus				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
nem B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
A CD4-sejt-szám kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása				
48. hét	193	186	198	188
96. hét	224	207	238	223

* A 96. hétnél bizonyos vizsgálati alanyokat, akiknél hiányzott a HIV-1 RNS, kizártak a vizsgálatból.

Virologiailag szuppresszált felnőtt vizsgálati alanyok

A ritonavir vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral, vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített elvitegravirral, vagy egy NNRTI-vel kombinációban alkalmazott, két nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóból álló kiindulási kezelési sémáról Delstrigo kezelésre történő áttérés hatásosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (DRIVE-SHIFT) értékelték virológiailag szuppresszált, HIV-1 fertőzött felnőttek bevonásával. A kiindulási kezeléskor a vizsgálati alanyoknak virológiailag szuppresszáltaknak (HIV-1 RNS < 40 kópia/ml) kellett lenniük a vizsgálatba történő belépés előtt legalább 6 hónapig, kórtörténetükben nem szerepelhetett korábbi virológiai sikertelenség, és szükséges volt a doravirinnel, a lamivudinval és a tenofovirral szemben rezisztenciát mutató RT szubsztitúciók igazolt hiánya (lásd a Rezisztencia részt). A vizsgálati alanyokat vagy a kiinduláskor Delstrigo-ra való áttérésre randomizálták (N = 447, Immediate Switch Group, [ISG], azonnali áttérési csoport) vagy a 24. hétig a kiindulási kezelésen maradásra és akkor a Delstrigo-ra való áttérésre (N = 223, Delayed Switch Group, [DSG], késleltetett áttérési csoport) randomizálták. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok medián életkora 43 év volt, 16%-uk volt nő, és 24%-uk nem fehérbőrű volt.

A DRIVE-SHIFT vizsgálatban a Delstrigo kezelésre történő azonnali áttérés non inferioritást mutatott a 48. héten, összehasonlítva a kiindulási kezeléssel maradókkal a 24. héten, a HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya alapján megfigyelték szerint. A kezelési eredmények az 5. táblázatban szerepelnek. Az összehasonlításhoz konzisztens eredményeket kaptak a 24. vizsgálati héten valamennyi kezelési csoportban.

5. táblázat: Hatásossági válasz (pillanatnyi eredmény módszer) a DRIVE-SHIFT vizsgálatban

Eredmény	Delstrigo Naponta egyszer ISG 48. hét N = 447	Kiindulási kezelés DSG 24. hét N = 223
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml	90%	93%
ISG-DSG, különbség (95%-os CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya (%) a kapott kiindulási kezelés szerint		
Ritonavir vagy kobicisztát hatásfokozóval kiegészített PI	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Kobicisztát hatásfokozóval kiegészített elvitegravir	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
HIV-1 RNS < 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok aránya (%) a kiindulási CD4+ T-sejt-szám (sejt/mm ³) alapján		
< 200 sejt/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 sejt/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNS ≥ 40 kópia/ml†	3%	4%
A meghatározott időszakban nem volt virológiai adat	8%	3%
A vizsgálatból mellékhatás vagy elhalálozás miatt kilépett‡	3%	0
A vizsgálatból egyéb okok miatt kilépett§	4%	3%
Részt vesz a vizsgálatban, de a meghatározott időszakban nincs adat	0	0
* A kezelési különbségre vonatkozó 95%-os CI-t a rétegezéssel kiigazított Mantel–Haenszel módszerrel kalkulálták.		
†Azok a vizsgálati alanyok, akik abbahagyták a vizsgálati kezelést vagy kiléptek a vizsgálatból a 48. hét előtt az ISG esetében vagy a 24. hét előtt a DSG esetében a hatásosság hiánya vagy annak vesztese miatt, valamint a HIV-1 RNS ≥ 40 kópia/ml-rel rendelkező vizsgálati alanyok a 48. heti kontrollon az ISG esetében és a 24. heti kontrollon a DSG esetében.		
‡Azok a vizsgálati alanyok, akik mellékhatás vagy haláleset miatt kiléptek a vizsgálatból, ha ebből nem volt virológiai adat nyerhető a kezelés során a meghatározott időszakban.		
§Egyéb okok: követésből kimaradt, a vizsgálati kezeléssel kapcsolatos non-compliance, kezelőorvosi döntés, a protokolltól való eltérés, a vizsgálati alany kilépett a vizsgálatból.		
Kiindulási kezelési séma = ritonavirral vagy kobicisztáttal hatásfokozott PI (különösen atazanavir, darunavir, vagy lopinavir), vagy kobicisztáttal hatásfokozott elvitegravir, vagy NNRTI (különösen efavirenz, nevirapin, vagy rilpivirin), valamennyit két NRTI-vel alkalmazva.		

A gyógyszer szedésének korai abbahagyása nemkívánatos események miatt

A DRIVE-AHEAD-vizsgálatban a 48. hétre alacsonyabb volt a vizsgálatban való részvételt nemkívánatos események miatt abbahagyók aránya a Delstrigo-csoportban (3,0%), mint az EFV/FTC/TDF terápiás csoportban (6,6%).

Gyermekek és serdülők

A DOR/3TC/TDF hatásosságát egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatban értékelték, amelyet HIV-1-fertőzött, 12 – < 18 éves gyermekek és serdülők bevonásával végeztek (IMPAACT 2014 [027-es protokoll]).

A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián életkora 15 év volt (tartomány: 12 – 17 év), 58%-uk volt nő, 78%-uk volt ázsiai és 22%-uk volt feketebőrű; és a medián CD4+ T-sejt-szám 713 sejt/mm³ (tartomány: 84–1397) volt. A DOR/3TC/TDF-re történő áttérést követően a virológiailag szuppresszált vizsgálati alanyok 95%-a (43-ból 41) továbbra is szuppresszált volt (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a 24. héten és 93%-uk (43-ból 40) továbbra is szuppresszált volt (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a 48. héten.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Delstrigo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a humán immundeficiencia-vírus-1(HIV-1)-fertőzés kezelése indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil tabletta egyszeri dózisának egészséges vizsgálati alanyoknál (N = 24) éhomyra történő alkalmazása hasonló doravirin-, lamivudin- és tenofovir-expozíciót biztosított, mint a doravirin tabletta (100 mg) és lamivudin tabletta (300 mg) és tenofovir-dizoproxil tabletta (245 mg) adása. Egyetlen Delstrigo tabletta magas zsírtartalmú étellel történő adása egészséges vizsgálati alanyoknál a doravirin C₂₄-érték 26%-os emelkedését eredményezte, míg az AUC- és a C_{max}-értéket nem befolyásolta jelentősen. A lamivudin C_{max}-értéke a nagy zsírtartalmú étel mellett 19%-kal csökkent, miközben az AUC-értéket nem befolyásolta jelentősen. Nagy zsírtartalmú étel mellett a tenofovir C_{max}-értéke 12%-kal csökkent, és az AUC-érték 27%-kal emelkedett. Ezek a farmakokinetikai tulajdonságokban mutatkozó különbségek klinikailag nem jelentősek.

Doravirin

A doravirin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1-fertőzött betegeknek vizsgálta. A doravirin farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak az egészséges vizsgálati alanyoknál és a HIV-1-fertőzött betegeknek. Naponta egyszeri adagolás mellett a dinamikus egyensúlyi állapot rendszerint a 2. napon került elérésre, és az AUC₀₋₂₄-, a C_{max}- és a C₂₄-értéknél az akkumulációs arány 1,2-1,4 volt. A doravirin populációs farmakokinetikai analízisen alapuló, dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai tulajdonságai a naponta egyszer 100 mg, HIV-1-fertőzött betegeknek történő alkalmazását követően az alábbi táblázatban kerülnek bemutatásra.

Paraméter GM (%CV)	AUC ₀₋₂₄ µg × óra/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doravirin 100 mg naponta egyszer	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometriai átlag %CV: variációs geometriai koefficiens

Felszívódás

Szájon át történő adagolás után a plazma-csúskoncentráció az adagolás után 2 órával alakul ki. A doravirin becsült abszolút biohasznosulása a 100 mg-os tabletta esetén megközelítőleg 64%.

Eloszlás

Egy intravénás mikrodózis adása alapján a doravirin eloszlási térfogata 60,5 liter. A doravirin megközelítőleg 76%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján a doravirint elsősorban a CYP3A metabolizálja.

Elimináció

Doravirin

A doravirin terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) megközelítőleg 15 óra. A doravirin elsősorban a CYP3A4 által mediált oxidatív metabolizmus útján eliminálódik. A gyógyszer változatlan formában történő biliaris excretiója hozzájárulhat a doravirin eliminációjához, de ez az eliminációs útvonal várhatóan nem jelentős. A gyógyszer változatlan formában, vizelettel történő excretiója kisebb jelentőségű.

Lamivudin

Szájon át történő alkalmazást követően a lamivudin gyorsan felszívódik, és széles körben eloszlik. Naponta egyszer 300 mg lamivudin 7 napon át történő, többszöri alkalmazása után 60 egészséges vizsgálati alanynál a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54 \mu\text{g/ml}$ (átlag $\pm$ SD) és a 24 órás, dinamikus egyensúlyi állapotú AUC ($AUC_{24,ss}$) $8,87 \pm 1,83 \mu\text{g} \times \text{óra/ml}$ volt. A plazmafehérjékhez történő kötődés alacsony. Az intravénásan adott lamivudin-dózis megközelítőleg 71%-a változatlan gyógyszer formájában nyerhető vissza a vizeletből. A lamivudin metabolizmusa az elimináció kisebb jelentőségű útvonala. Embereknél az egyetlen ismert metabolit a transz-szulfoxid metabolit (12 óra után egy *per os* dózis megközelítőleg 5%-a). A HIV-1-fertőzött betegekkel vagy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett legtöbb egyadagos vizsgálatban a szérumból történő mintavétel az adagolás után 24 órával történt, és a megfigyelt átlagos eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 5 és 7 óra közé esett. A HIV-1-fertőzött betegeknél a teljes clearance $398,5 \pm 69,1 \text{ ml/perc}$ volt (átlag $\pm$ SD).

Tenofovir-dizoproxil

Egyszeri 245 mg-os dózis tenofovir-dizoproxil HIV-1-fertőzött betegeknek éhomi állapotban, szájon át történő adását követően a C_{max} egy órán belül elérésre került. A C_{max} - és az AUC-érték $0,30 \pm 0,09 \mu\text{g/ml}$ és $2,29 \pm 0,69 \mu\text{g} \times \text{óra/ml}$ volt. A tenofovir-dizoproxilből keletkező tenofovir oralis biohasznosulása éhgyomrú vizsgálati alanyoknál megközelítőleg 25%. *In vitro* a $0,01\text{--}25 \mu\text{g/ml}$ -es tartományban a tenofovir kevesebb mint 0,7%-a kötődik a humán plazmaproteinekhez. Az adagolást követő 72 órán belül az intravénásan adott tenofovir-dózis megközelítőleg 70–80%-a nyerhető vissza a vizeletből változatlan gyógyszer formájában. A tenofovir glomerulus filtráció és aktív tubuláris szekréció kombinációja útján eliminálódik, a 80 ml/perc-nél magasabb kreatinin-clearance-ű felnőtteknél $243,5 \pm 33,3 \text{ ml/perc}$ -es renális clearance-szel (átlag $\pm$ SD). Szájon át történő alkalmazást követően a tenofovir terminális felezési ideje megközelítőleg 12–18 óra. *In vitro* vizsgálatok megállapították, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztátja a CYP450 enzimeknek.

Vesekárosodás

Doravirin

A doravirin renális excretiója csekély. Egy 8, súlyos veseelégtelenségben szenvedő beteget 8, veseelégtelenségben nem szenvedő beteggel összehasonlító vizsgálatban az egyszeri dózisú doravirin expozíciója 31%-kal magasabb volt a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Egy populációs farmakokinetikai analízisben, amelyben olyan betegek vettek részt, akiknek a kreatinin-clearance-e 17 és 317 ml/perc volt, a vesefunkció nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A doravirint a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy dialízist kapó betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Lamivudin

A lamivudinnal végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a veseműködési zavarban szenvedő betegeknek a csökkent clearance miatt a plazmakoncentrációk (AUC) emelkedtek. A lamivudinra vonatkozó adatok alapján a Delstrigo nem ajánlott olyan betegeknek, akiknek a kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir farmakokinetikai paramétereit tenofovir-dizoproxil egyszeri, 245 mg-os dózisban történő alkalmazása után határozták meg 40, nem HIV-fertőzött felnőtt vizsgálati alanyánál, akiknek különböző mértékű vesekárosodásuk volt. Ezt a kiindulási CrCl alapján definiálták (egészséges veseműködés CrCl > 80 ml/percnél; enyhe vesekárosodás, CrCl = 50–79 ml/percnél; közepesen súlyos vesekárosodás, CrCl = 30–49 ml/percnél és súlyos vesekárosodás, CrCl = 10–29 ml/percnél). Az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest az átlagos (%CV) tenofovir-expozíció a 80 ml/perc-nél magasabb CrCl-ű vizsgálati alanyoknál megfigyelt 2185 (12%) ng×óra/ml-ről az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál 3064 (30%) ng × óra/ml-re, 6009 (42%) ng × óra/ml-re és 15 985 (45%) ng×óra/ml-re növekedett.

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait a 10 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, nem haemodialysált felnőtt betegeknek és végstádiumú vesebetegségben szenvedő, peritoneális dialysissal vagy a dialysis egyéb formáival kezelt betegeknek nem vizsgálták.

Májkárosodás

Doravirin

A doravirint elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Nem volt klinikailag jelentős különbség a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban egy 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (elsősorban emelkedett encephalopathia- és ascites-pontszám miatt Child–Pugh B stádiumba sorolt) és 8, májkárosodásban nem szenvedő vizsgálati alanyt összehasonlító vizsgálatban. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. A doravirint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child–Pugh C stádium) nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Lamivudin

A lamivudin farmakokinetikai tulajdonságait közepesen súlyos-súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek határozták meg. A csökkent májműködés nem változtatta meg a farmakokinetikai paramétereiket. A lamivudin biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált májbetegség jelenléte esetén nem állapították meg.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil dózis adása után a nem HIV-fertőzött vizsgálati alanyoknál és közepesen súlyos-súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek vizsgálták. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságaiban nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a májkárosodásban szenvedő és a májkárosodásban nem szenvedő vizsgálati alanyok között.

Gyermekek és serdülők

Az átlag doravirin-expozíciók hasonlóan bizonyultak az 54, 12 – < 18 éves és legalább 35 kg testtömegű gyermek és serdülő esetében, akik doravirint vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxilt kaptak az IMPAACT 2014 (027-es protokoll) vizsgálatban, mint a felnőttek esetében, akik doravirint vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxilt kaptak. A doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását követően a gyermekeknek és serdülőknek jelentkező lamivudin- és tenofovir-expozíciók hasonlóan bizonyultak, mint a felnőttek esetében, akik lamivudint és tenofovir-dizoproxilt kaptak (6. táblázat).

6. táblázat: A doravirin, a lamivudin, és a tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotbeli farmakokinetikai tulajdonságai doravirin vagy doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását követően 12 - < 18 éves és legalább 35 kg testtömegű, HIV-fertőzött gyermekek és serdülők esetében

Paraméter*	Doravirin [†]	Lamivudin [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg × óra/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)
*Geometriai átlagban kifejezve (%CV: variációs geometriai koefficiens) [†] Populációs farmakokinetikai analízisből (n=54) [‡] Intenzív farmakokinetikai analízisből (n=10) Rövidítések: AUC=idő-koncentráció görbe alatti terület; C _{max} =maximális koncentráció; C ₂₄ =koncentráció 24 óra elteltével			

Idősek

Bár a vizsgálatban 65 éves és idősebb vizsgálati személyek korlátozott számban (n = 36) vettek részt, egy I. fázisú vizsgálatban és egy populációs farmakokinetikai analízisben nem azonosítottak a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatózó, klinikailag jelentős különbségeket a legalább 65 éves betegek és a 65 évesnél fiatalabb betegek között. A lamivudin és a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságait 65 évesnél idősebb betegeknél nem vizsgálták. A dózis módosítása nem szükséges.

Nem

A doravirinre, lamivudinra és tenofovirra vonatkozóan nem azonosítottak klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a férfiak és a nők között.

Rassz

Doravirin

Nem azonosítottak klinikailag releváns, rasszbeli különbséget a doravirin farmakokinetikai tulajdonságaiban az egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1-fertőzött betegeknél alkalmazott doravirin populációs farmakokinetikai analízise alapján.

Lamivudin

Nincs jelentős vagy klinikailag releváns rasszbeli különbség a lamivudin farmakokinetikai tulajdonságaiban.

Tenofovir-dizoproxil

Csak a fehérbőrű rassz- és etnikai csoportokban volt elegendő számú vizsgálati alany ahhoz, hogy adekvát módon meg lehessen határozni az e populációkban a tenofovir-dizoproxil alkalmazását követően mutatózó farmakokinetikai különbségeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reproduktív toxicitás

Doravirin

A patkányoknak és nyulaknak szájon át adott doravirinnel végzett reprodukciós vizsgálatokban nem mutakoztak az embrio-foetalis (patkányok és nyulak) vagy a pre-/postnatalis (patkányok) fejlődésre gyakorolt hatások olyan expozíció mellett, ami megközelítőleg 9-szer (patkányok) és 8-szor (nyulak) magasabb volt a javasolt humán dózis melletti humán expozíciónál. A vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a doravirin a placentán keresztül átjut a magzatba, a

20. gesztációs napon a foetalis plazmakoncentráció a megfigyelt anyai koncentrációk legfeljebb 40%-a (nyulaknál) és 52%-a (patkányoknál).

A doravirin szájon át történő alkalmazást követően kiválasztódott a szoptató patkányok anyatejébe, és az anyatejben lévő koncentráció megközelítőleg 1,5-szerese volt az anyai plazmakoncentrációnak.

Lamivudin

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulaknál a korai embrionális halálozás növekedésére utaló jelek mutatkoztak az embereknel elért szisztémás expozícióhoz képest viszonylag alacsony szisztémás expozíciók mellett. Hasonló hatást patkányoknál még nagyon magas szisztémás expozíció mellett sem észleltek.

Tenofovir-dizoproxil

A patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukív toxicitási vizsgálatok nem mutattak a párzásra, a termékenységre, a vemhességre vagy a foetalis paraméterekre gyakorolt hatásokat. Ugyanakkor a tenofovir-dizoproxil egy peri- és postnatalis toxicitási vizsgálatban az anyára toxikus dózisok mellett csökkentette az életképességi indexet és a kölykök testtömegét.

Karcinogenezis

Doravirin

A doravirin egerekkel és patkányokkal végzett hosszú távú, orális karcinogenitási vizsgálatai, melyeket az ajánlott humán dózis melletti expozíciót legfeljebb 6-szorosan meghaladó becsült expozíció (egerek) és 7-szeresen meghaladó expozíció (patkányok) mellett végeztek, nem mutattak a karcinogenitási potenciálra utaló bizonyítékokat.

Lamivudin

A lamivudin egerekkel és patkányokkal végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatai, melyeket az ajánlott humán dózis melletti expozíciót legfeljebb 12-szeresen meghaladó expozíció (egerek) és 57-szeresen meghaladó expozíció (patkányok) mellett végeztek, nem mutattak a karcinogenitási potenciálra utaló bizonyítékokat.

Tenofovir-dizoproxil

Patkányokkal és egerekkel végzett orális karcinogenitási kísérletek rendkívül nagy dózisok mellett a duodenalis tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát tárták fel egereknél. Ezeknek a tumoroknak valószínűleg nincs humán jelentősége.

Mutagenesis

Doravirin

A doravirin az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatssorozatokban nem bizonyult genotoxikusnak.

Lamivudin

A lamivudin mutagén volt egy L5178Y egér lymphoma vizsgálatban, és klasztogén volt egy tenyésztett humán lymphocytaát alkalmazó citogenetikai vizsgálatban. A lamivudin nem volt mutagén egy mikrobális mutagenitási vizsgálatban, egy *in vitro* sejt transzformációs vizsgálatban, és patkányok mikronukleusz vizsgálatában, egy patkánycsontvelő citogenetikai vizsgálatban és egy patkánymájon végzett, nem tervezett DNS-szintézis vizsgálatban.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir-dizoproxil mutagén volt az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, és negatív volt egy *in vitro* bakteriális mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt). Egy *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil negatívnak bizonyult, amikor hím egereknek adták.

A fertilitás károsodása

Doravirin

A doravirin nem volt hatással a termékenységre, a párzási teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre, amikor a javasolt humán dózis melletti expozíció legfeljebb 7-szeresének megfelelő expozícióban patkányoknak adták.

Lamivudin

A lamivudin patkányoknál nem befolyásolta a hím vagy nőstény termékenységet.

Tenofovir-dizoproxil

A patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukív toxicitási vizsgálatok nem mutattak a párzásra, a termékenységre, a vemhességre vagy a foetalis paraméterekre gyakorolt hatásokat.

Ismételt adagolás melletti dózistoxicitás

Doravirin

A doravirin toxicitási állatkísérletekben történő alkalmazása nem járt toxicitással.

Lamivudin

A lamivudin toxicitási állatkísérletekben, nagy dózisokban történő alkalmazása semmilyen jelentős szervtoxicitással nem járt. A legmagasabb dózisszintek a máj- és a vesefunkció indikátoraira gyakoroltak kisebb hatásokat, alkalmanként a máj tömegének csökkenésével. A klinikailag releváns változások a vörösvértestszám csökkenése és a neutropenia voltak.

Tenofovir-dizoproxil

A klinikai expozíciós szintnél magasabb vagy azzal azonos expozíciós szintek mellett, ismételt adagolással, patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett dózistoxicitási vizsgálatok eredményei, és a klinikai alkalmazással való lehetséges relevanciák közé tartoztak a vesék és a csontok elváltozásai, és a szérum foszfát-koncentráció csökkenése. A csonttoxicitást osteomalacia (majmok) és a csontok csökkent ásványianyag sűrűségének (patkányok és kutyák) formájában diagnosztizálták. A csonttoxicitás fiatal felnőtt patkányoknál és kutyáknál a gyermekeknél vagy felnőtt betegeknél jelentkező expozíció ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csonttoxicitás juvenilis fertőzött majmoknál a subcutan adagolást követő, nagyon magas expozícióknál jelentkezett (≥ 40 -szerese a betegeknél észlelt expozíciónak). A patkányokkal és majmokkal végzett vizsgálatok eredményei a foszfát bélrendszeri felszívódásának hatóanyaggal összefüggő csökkenését jelezték, ami a csontok ásványianyag sűrűségének potenciális másodlagos csökkenésével jár.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kroszkarmellóz-nátrium (E468)
hipromellóz-acetát-szukcinát
magnézium-sztearát (E470b)
mikrokristályos cellulóz (E460)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

karnaubaviasz (E903)
hipromellóz (E464)
sárga vas-oxid (E172)

laktóz-monohidrát
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva. Ne vegye ki a nedvességmegkötőt. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden doboz egy polipropilén gyermekbiztonsági záras, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályt és egy szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések léteznek:

- 1 tartály, mely 30 db filmtablettát tartalmaz.
- 90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmtabletta
doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg doravirint, 300 mg lamivudint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta

90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002 90 (3 × 30) tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Delstrigo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartálycímke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmtabletta
doravirin/lamivudin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg doravirint, 300 mg lamivudint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002 90 (3 × 30) tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmtabletta

doravirin/ lamivudin/ tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Delstrigo, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Delstrigo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Delstrigo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Delstrigo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Delstrigo, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Delstrigo?

A Delstrigo-t a HIV („humán immundeficiencia-vírus”) -fertőzés kezelésére alkalmazzák. A „retrovírus elleni gyógyszerek”-nek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Delstrigo a következő hatóanyagokat tartalmazza:

- Doravirin – egy nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló (NNRTI)
- Lamivudin – egy nukleozidanalóg reverztranszkriptáz-gátló (NRTI)
- Tenofovir-dizoproxil – egy nukleozidanalóg reverztranszkriptáz-gátló (NRTI)

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Delstrigo?

A Delstrigo-t a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, és legalább 35 kg testtömegű 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A HIV az a vírus, ami az AIDS („szerzett immunhiányos szindróma”) nevű betegséget okozza. Nem szabad a Delstrigo-t szednie, ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy az Ön betegségét okozó vírus ellenálló (rezisztens) a Delstrigo-ban lévő bármelyik hatóanyaggal szemben.

Hogyan hat a Delstrigo?

A Delstrigo úgy hat, hogy megakadályozza a HIV szaporodását az Ön szervezetében. Azáltal hat, hogy:

- csökkenti a HIV mennyiségét az Ön vérében (ezt az Ön „vírusterhelésének” nevezik).
- növeli a „CD4⁺ T-sejt” nevű fehérvérsejtek számát, ami erősítheti az Ön immunrendszerét. Ez csökkentheti Önnél a gyenge immunrendszer miatti korai halálozás vagy fertőzések kockázatát.

2. Tudnivalók a Delstrigo szedése előtt

Ne szedje a Delstrigo-t

- ha allergiás a doravirinre, a lamivudinra, a tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin (görcsrohamokra alkalmazott gyógyszerek);
 - rifampicin, rifapentin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*, a depresszió és a szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény) vagy az ezt tartalmazó készítmények;
 - mitotán (a daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer);
 - enzalutamid (a prosztaták kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - lumakaftor (a cisztás fibrózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ne szedje a Delstrigo-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Delstrigo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Lásd még az „Egyéb gyógyszerek és a Delstrigo” részt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Delstrigo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát/toxikus epidermális nekrolízist jelentettek Delstrigo-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba a Delstrigo szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az ezekkel a súlyos bőrreakciókkal összefüggő, a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

A hepatitisz B-fertőzés súlyosbodása

Ha Önnek HIV- és hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzése is van, a HBV-fertőzése súlyosbodhat, ha abbahagyja a Delstrigo szedését. A kezelés leállítása után néhány hónapig vérvizsgálatra lehet szükség Önnél. Kezelőorvosával meg kell beszélnie az Ön HBV-fertőzésének kezelését.

Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó vesebetegség, beleértve a veseelégtelenséget is

Ez előfordulhat bizonyos embereknél, akik a Delstrigo-t szedik. A Delstrigo-kezelés előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni, hogy ellenőrizze az Ön veseműködését.

Csontproblémák

Ez előfordulhat bizonyos embereknél, akik a Delstrigo-t szedik. A csontproblémák közé tartozik a csontfájdalom, és a csontok meglágyulása vagy elvékonyodása (ami csonttörésekhez vezethet). Ízületi- vagy izomfájdalom vagy izomgyengeség is előfordulhat. Lehet, hogy kezelőorvosának kiegészítő vizsgálatokat kell végeztetnie, hogy ellenőrizze az Ön csontjait.

Immunreaktívációs szindróma

Ez akkor fordulhat elő, amikor Ön valamilyen HIV elleni gyógyszert kezd el szedni, beleértve a Delstrigo-t is. Immunrendszere erősebbé válhat, és elkezdhet küzdeni azok ellen a fertőzések ellen, amelyek hosszú ideje rejtve voltak az Ön szervezetében. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a HIV-elleni gyógyszer szedésének elkezdése után bármilyen új tünet jelenik meg Önnél.

Autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, például izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek! A Delstrigo alkalmazását 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Delstrigo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert más gyógyszerek befolyásolhatják a Delstrigo hatását, és a Delstrigo szintén befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását.

Vannak bizonyos gyógyszerek, amelyeket tilos a Delstrigo-val szedni. Lásd a „Ne szedje a Delstrigo-t” részben szereplő felsorolást.

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Delstrigo mellett az alábbi gyógyszereket kezdi el szedni, mivel előfordulhat, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett gyógyszerek adagját:

- boszentán (tüdőbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- dabrafenib (a bőrrák kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- leszinurad (a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- modafinil (a túlzott aluszékonyság kezelésére szolgáló gyógyszer);
- nafcillin (bizonyos baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- rifabutin (bizonyos baktériumok okozta fertőzések, például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- telotrisztát-etil (a karcinoid szindrómás betegek hasmenésének kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- tioridazin (egyes pszichiátriai betegségek, például a skizofrénia kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy ezeket a gyógyszereket együtt kell alkalmaznia a Delstrigo-val, kezelőorvosa egy 100 mg-os doravirin tablettát is fel fog írni, amelyet naponta, körülbelül 12 órával a Delstrigo adagja után kell bevenni.

Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérvizsgálati eredményeit, vagy figyelemmel kísérheti a mellékhatásokat, ha Ön a Delstrigo-t az alábbi gyógyszerekkel együtt szedi:

- ledipasvir/szofoszbuvir (a hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- szilolimusz (transzplantáció után az immunválasz szabályozására szolgáló gyógyszer);
- szofoszbuvir/velpatasvir (a hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- takrolimusz (transzplantáció után az immunválasz szabályozására szolgáló gyógyszer);
- olyan rendszeresen alkalmazott gyógyszerek (általában folyadékok), amelyek szorbitot és egyéb cukoralkoholokat (például xilit, mannit, laktit, maltit) tartalmaznak.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával a Delstrigo szedésének kockázatairól és előnyeiről. A Delstrigo szedését terhesség alatt lehetőleg kerülni kell. Ennek az az oka, hogy a Delstrigo-t nem vizsgálták terhességben, és nem ismert, hogy károsítja-e a magzatot.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Óvatosan vezessen gépjárművet, kerékpározzon, vagy kezeljen gépeket, ha a gyógyszer bevétele után fáradt, szédül vagy álmos.

A Delstrigo tabletta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy a laktózra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Delstrigo-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az önmagában szedett Delstrigo tabletta teljes körű kezelést nyújt a HIV-fertőzésre.

Mennyit kell szednie?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1 tabletta. Bizonyos gyógyszerek szedése mellett lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett doravirin adagját. Lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Delstrigo” részben a gyógyszerek felsorolását.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben kell lenyelni (ne törje szét és ne rágja össze).
- Ez a gyógyszer bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha az előírtnál több Delstrigo-t vett be

Ne vegyen be többet a javasolt adagnál! Ha véletlenül többet vett be, forduljon kezelőorvosához!

Ha elfelejtette bevenni a Delstrigo-t

- Fontos, hogy ne felejtse el, és ne hagyja ki a Delstrigo adagját.
- Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban a következő adagja 12 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időpontban vegye be a következőt, majd úgy folytassa a kezelést, mint azelőtt.
- Ne vegyen be egy időben két adag Delstrigo-t a kihagyott adag pótlására.
- Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a Delstrigo szedését

Ne hagyja elfogyni a Delstrigo-t. Váltsa ki a receptjét vagy beszéljen kezelőorvosával, mielőtt az összes Delstrigo elfogy.

Ha abbahagyja a Delstrigo szedését, kezelőorvosának gyakran ellenőriznie kell majd az Ön egészségi állapotát, és néhány hónapig rendszeresen vérvizsgálatokat kell végeztetnie, hogy ellenőrizze az Ön HIV-fertőzését. Ha Önnek HIV-fertőzése és hepatitisz B-fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne hagyja abba úgy a Delstrigo-kezelést, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Bizonyos betegeknek olyan vérvizsgálati eredményei vagy tünetei voltak, amelyek azt mutatták, hogy a májgyulladásuk súlyosbodott a lamivudin vagy a tenofovir-dizoproxil leállítását után (a Delstrigo három hatóanyaga közül kettő). Ha a Delstrigo szedését abbahagyja, lehet, hogy kezelőorvosa azt ajánlja, hogy kezdje el újra a hepatitisz B-kezelését. Előfordulhat, hogy az Ön májműködésének ellenőrzésére a kezelés leállítását után 4 hónapig vérvizsgálatokat kell végezni. Az előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő betegek egy részénél nem ajánlott a kezelés leállítása, mert ez az Ön májgyulladásának súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Hagyja abba a Delstrigo szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli: vöröses színű, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, melyeknek közepén gyakran hólyag van, a bőr hámlása, fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemén. Ezen súlyos bőrelváltozások kialakulását megelőzheti láz és influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis) jelentkezése. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- kóros álmok, alvászavar (álmatlanság);
- fejfájás, szédülés, álmosság;
- köhögés, orrtünetek;
- hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, hányás, bélgázosság (puffadás);
- hajhullás, kiütés;
- izomtünetek (fájdalom, merevség);
- fáradtság érzése, láz.

Laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatható még:

- emelkedett májenzim-szint (glutamát-piruvát-transzamináz, GPT).

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- rémálmok, depresszió, szorongás, ingerlékenység, zavartság, öngyilkossági gondolatok;
- koncentrációs problémák, memóriazavarok, a kezek és a lábak bizsergése, izommerevség, rossz minőségű alvás;
- magas vérnyomás;
- székrekedés, hasi diszkomfort, hasi puffadás vagy felfúvódás, emésztési zavar, laza széklet, hasi görcsök, gyakori székletürítés, hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz) (hasi fájdalmat, hányást okoz);
- viszketés;
- ízületi fájdalom, az izomszövet leépülése, izomgyengeség;
- gyengeség érzés, általános rossz közérzet.

Laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatható még:

- csökkent fehérvérsejtszám a vérben (neutropénia);
- csökkent vörösvértestszám a vérben (anémia);
- csökkent vérlemezkeszám a vérben (vérzékenységet okozhat);
- csökkent foszfátszint;
- csökkent káliumszint a vérben;
- emelkedett kreatininszint a vérben;
- emelkedett májenzim-szint (glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT);
- emelkedett lipázszint;
- emelkedett amilázszint;
- csökkent hemoglobinszint.

A vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása következtében izomfájdalom, izomgyengeség és a vér csökkent kálium- vagy foszfátszintje jelentkezhet.

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- agresszió, hallucinációk, alkalmazkodási zavar változások esetén, hangulatváltozások, alvajárás;

- légszomj, megnagyobbodott mandulák;
- elégtelen székletürítés érzése;
- megnagyobbodott máj vagy zsírmáj, a bőr- vagy a szemfehérje sárgasága, májgyulladás okozta hasi fájdalom;
- allergia miatti bőrgyulladás, az arc, az orr, az áll vagy a homlok kipirulása, dudorok vagy pattanások az arcon, az arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata;
- izomgyengeség, csonttritkulás (csontfájdalommal, néha csonttörésekkel);
- vesekárosodás, vesekő, veseelégtelenség, a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása, vesekárosodás, túl sok vizelet ürítése és szomjúságérzés;
- mellkasi fájdalom, fázás, fájdalom, szomjúság.

A laboratóriumi vérvizsgálatokból kimutatható még:

- csökkent magnéziumszint;
- tejsavas acidózis (túlzott mennyiségű tejsav a vérben);
- emelkedett kreatin-foszfokinázszint.

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

A laboratóriumi vérvizsgálatokból kimutatható még:

- a csontvelő nem tud új vörösvértesteket termelni (tiszta vörösvértest-aplázia)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Delstrigo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz, amely a nedvességtől védi a tablettákat. Ebből akár több is lehet a tartályban. Tartsa a nedvességmegkötőt a tartály belsejében, és ne dobja ki, amíg be nem szedi az összes gyógyszert.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Delstrigo?

- A készítmény hatóanyagai 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszkarmellóz-nátrium E468; hipromellóz-acetát-szukcinát; magnézium-sztearát E470b; mikrokristályos cellulóz E460; vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid E551; nátrium-sztearil-fumarát. A tabletták filmbevonatúak, a filmbevonat az alábbi összetevőket tartalmazza: karnaubaviasz E903, hipromellóz E464; sárga vas-oxid E172; laktóz-monohidrát; titán-dioxid E171; és triacetin E1518.

Milyen a Delstrigo külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Delstrigo sárga, ovális alakú filmtabletta formájában érhető el, az egyik oldalán a vállalati logó és „776” szerepel mélynyomással, a másik oldala jelöletlen.

A kiszerezések az alábbiak lehetnek:

- 1 tartály, mely 30 db filmtablettát tartalmaz.
- 90 db filmtabletta (3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály).

Az Ön országában nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.