VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin (3TC) og 245 mg tenofovir disoproxil sem tenofovir disoproxil fumarat (TDF).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 8,6 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Gul sporöskjulaga tafla, þvermál 21,59 mm x 11,30 mm með fyrirtækismerki og 776 á annarri hliðinni og slétt á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Delstrigo er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sem eru sýktir með alnæmisveiru tegund 1 (HIV-1) án fyrri eða yfirstandandi vísbendinga um ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI), lamivudini eða tenofoviri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Delstrigo er einnig ætlað til meðferðar hjá unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg sem eru sýktir með HIV-1 án fyrri eða yfirstandandi vísbendinga um ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI), lamivudini eða tenofoviri og hafa fengið eiturverkanir sem koma í veg fyrir notkun annarra meðferða sem innihalda ekki tenofovir disoproxil (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð HIV sýkinga á að hefja meðferðina.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Delstrigo er ein 100/300/245 mg tafla til inntöku einu sinni á dag með mat eða án.

Skammtaaðlögun
Ef Delstrigo er gefið samhliða rifabutini á að auka skammt doravirins í 100 mg tvisvar á dag. Því er náð með því að taka eina 100 mg töflu af doravirini (einu og sér) til viðbótar með u.þ.b. 12 klst. millibili frá Delstrigo skammtinum (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf doravirins og annarra meðalöflugra CYP3A virkja hefur ekki verið metin en búast má við minnkaðri doravirin þéttni. Ef samhliða gjöf með öðrum meðalöflugum CYP3A virkjum (t.d. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) er óhjákvæmileg á að taka eina 100 mg töflu af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir Delstrigo skammtinn (sjá kafla 4.5).

Skammtur sem gleymist
Ef sjúklingur gleymir skammti af Delstrigo og innan við 12 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn á sjúklingurinn að taka Delstrigo eins fljótt og hægt er og halda síðan áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Ef sjúklingur gleymir Delstrigo skammti lengur en í 12 klst. á hann ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun. Sjúklingurinn á ekki að taka 2 skammta í einu.

Sérstakir hópar

Aldraðir
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun doravirins, lamivudins og tenofovir disoproxils hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Ekkert bendir til þess að aldraðir þurfi annan skammt en yngri fullorðnir sjúklingar (sjá kafla 5.2). Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá þessum aldurshóp vegna aldurstengdra breytinga eins og skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta Delstrigo hjá sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 50 ml/mín.

Ekki á að hefja meðferð með Delstrigo hjá sjúklingum með áætlaða CrCl < 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hætta skal meðferð með Delstrigo ef áætlað CrCl fer undir 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga skammtabil lamivudins og tenofovir disoproxils sem ekki er hægt með samsettri töflu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Ekki er þekkt hvort útsetning fyrir doravirini muni aukast hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Því er ráðlagt að gæta varúðar við gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Delstrigo hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Delstrigo er ætlað til inntöku, einu sinni á dag með mat eða án og gleypt í heilu lagi (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

Má ekki gefa samhliða lyfjum sem eru öflugir cytokróm P450 CYP3A ensímvirkjar því að gert er ráð fyrir verulegri minnkun á plasmaþéttni doravirins, sem getur dregið úr áhrifum Delstrigo (sjá kafla 4.4 og 4.5). Þetta eru m.a. eftirtalin lyf en takmarkast þó ekki við þau:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentin
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumacaftor

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

NNRTI skiptihvörf og notkun doravirins

Doravirin hefur ekki verið metið hjá sjúklingum eftir veirufræðilegan brest með annarri andretróveirumeðferð. NNRTI-tengdar stökkbreytingar sem komu fram við skimun voru hluti af útilokunarviðmiðum í 2b./3. stigs rannsóknum. Mörk fyrir minnkað næmi sem kom fram vegna ýmissa NNRTI skiptihvarfa sem tengjast minnkaðri klínískri verkun hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar vísbendingar sem styðja við notkun doravirins hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1 með vísbendingu um ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð/húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos, eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda doravirin (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara húðviðbragða á að hætta tafarlaust notkun lyfja sem innihalda doravirin og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Fylgjast á náið með klínísku ástandi sjúklingsins og hefja viðeigandi meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg húðviðbrögð eins og húðþekjudrepslos, vegna notkunar lyfja sem innihalda doravirin, má ekki undir nokkrum kringumstæðum hefja aftur meðferð hjá sjúklingnum með lyfjum sem innihalda doravirin.

Veruleg versnun lifrarbólgu B hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir með HIV-1 og lifrarbólgu B veiru

Sjúklinga með HIV-1 á að prófa m.t.t. lifrarbólgu B veiru (HBV) áður en andretróveirumeðferð er hafin.

Greint hefur verið frá alvarlegri, bráðri versnun lifrarbólgu B (t.d. vantempruðum lifrarsjúkdómi (liver decompensated) og lifrarbilun) hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir með HIV-1 og HBV og hafa hætt notkun lamivudins eða tenofovir disoproxils, sem eru tvö innihaldsefni Delstrigo. Fylgjast á náið með sjúklingum sem eru samhliða sýktir með HIV-1 og HBV bæði klínískt og með rannsókna-niðurstöðum a.m.k. í nokkra mánuði eftir að meðferð með Delstrigo er lokið. Ef við á má hefja meðferð við lifrarbólgu B einkum hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur þar sem versnun lifrarbólgu eftir að meðferð lýkur getur valdið vantempruðum lifrarsjúkdómi og lifrarbilun.

Nýtilkomin eða versnun nýrnaskerðingar

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi m.a. bráðri nýrnabilun og Fanconi heilkenni (pípluskaði með verulegri blóðfosfatlækkun) við notkun tenofovir disoproxils sem er einn af þáttum Delstrigo.

Forðast á notkun Delstrigo samhliða lyfjum sem eru með eiturverkun á nýru eða þegar slík lyf hafa nýlega verið notuð (t.d. bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar í stórum eða endurteknum skömmtum [NSAID]) (sjá kafla 4.5). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun eftir notkun NSAID í stórum eða endurteknum skömmtum hjá sjúklingum með HIV-sýkingu með áhættuþætti fyrir truflun á nýrnastarfsemi sem virðast stöðugir á tenofovir disoproxili. Sjúkrahúsinnlögn getur verið nauðsynleg hjá sumum sjúklingum ásamt nýrnauppbótarmeðferð. Íhuga á aðra meðferð en NSAID hjá sjúklingum sem eru í hættu á truflun á nýrnastarfsemi.

Þrálát versnun beinverkja, verkja í útlimum, beinbrot og/eða vöðvaverkur eða -slappleiki geta verið einkenni aðlægs píplukvilla í nýrum (proximal renal tubulopathy) og meta á nýrnastarfsemi fljótt hjá sjúklingum í áhættu.

Ráðlagt er að meta CrCl hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin og eins og við á klínískt meðan á meðferð með Delstrigo stendur. Hjá sjúklingum sem eru í hættu á truflun á nýrnastarfsemi,

þ.m.t. sjúklingar sem hafa áður orðið fyrir áhrifum á nýru eftir að hafa fengið meðferð með adefovir dipivoxili, er mælt með að meta CrCl, fosfór í sermi, glúkósa í þvagi og prótein í þvagi áður en meðferð með Delstrigo hefst og nýrnastarfsemi á að meta oftar eins og við á eftir sjúkdómsástandi sjúklings meðan á meðferð með Delstrigo stendur.

Lamivudin og tenofovir disoproxil skiljast aðallega út um nýru. Hætta skal notkun Delstrigo ef CrCl fer undir 50 ml/mín. því að aðlögun skammtabils sem þarf fyrir lamivudin og tenofovir disoproxil næst ekki með töflu með fastri skammtasamsetningu (sjá kafla 4.2).

Beintap og gallar vegna steinefnaútfellingar

Beinþéttni
Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með HIV-1 sýkingu tengdist tenofovir disoproxil lítilsháttar minnkaðri beinþéttni og aukningu lífefnafræðilegra lífmerkja beinumbrota sem bendir til aukinnar beinumsetningar miðað við viðmiðunarlyf. Sermisgildi kalkvakahormóns og gildi 1,25 D-vítamíns voru einnig hærri hjá þátttakendum sem fengu tenofovir disoproxil. Í öðrum rannsóknum (framvirkum og þversniðs) var mest áberandi minnkun á beinþéttni hjá sjúklingum sem fengu tenofovir disoproxil sem hluta af meðferð sem innihélt örvaðan próteasahemil.

Afbrigðileiki í beinum (sem veldur sjaldan beinbrotum) getur tengst aðlægum píplukvilla í nýrum.

Áhrif tenofovir disoproxils sem tengjast breytingum á beinþéttni og lífefnafræðilegum lífmerkjum á langtíma beinheilbrigði og hættu á beinbroti síðar eru ekki þekkt. Hugleiða á mat á beinþéttni hjá fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu sem eru með sögu um sjúkleg beinbrot eða aðra áhættuþætti beinþynningar eða beintaps. Enda þótt áhrif uppbótarmeðferðar með kalki og D-vítamíni hafi ekki verið rannsökuð geta allir sjúklingar haft ávinning af slíkri meðferð. Ef grunur eru um afbrigðileika m.t.t. beina á að leita viðeigandi ráðgjafar.

Gallar vegna steinefnaútfellingar
Greint hefur verið frá beinmeyru sem tengist aðlægum píplukvilla í nýrum sem einkennist af beinverkjum eða verkjum í útlimum og sem getur leitt til beinbrota í tengslum við notkun tenofovir disoproxils. Einnig hefur verið greint frá liðverkjum og vöðvaverkjum eða -slappleika þegar um aðlægan píplukvilla í nýrum er að ræða. Íhuga á blóðfosfatlækkun og beinmeyru sem afleiðingar af aðlægum píplukvilla í nýrum hjá sjúklingum sem eru í hættu á truflun á nýrnastarfsemi með þrálát eða versnandi einkenni í beinum og vöðvum meðan á töku lyfja sem innihalda tenofovir disoproxil stendur (sjá kafla 4.4).

Samhliða meðferð annarra veirulyfja

Ekki má gefa doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil samhliða öðrum lyfjum sem innihalda lamivudin eða lyfjum sem innihalda tenofovir disoproxil eða tenofovir alafenamid eða með adefovir dipivoxili (sjá kafla 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil á ekki að gefa samhliða doravirini nema ef þörf krefur vegna skammtaaðlögunar (t.d. með rifabutini) (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Notkun með CYP3A virkjum

Gæta skal varúðar þegar doravirini er ávísað með lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir doravirini (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Greint hefur verið frá ónæmisendurvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum sem hafa fengið samsetta andretróveirumeðferð. Við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar, hjá sjúklingum með ónæmiskerfi sem svarar, getur bólgusvörun komið fram við duldum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra (t.d. *Mycobacterium avium* sýking, cytomegaloveira, *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga [PCP] eða berklar) sem getur krafist frekara mats og meðferðar.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur, sjálfsofnæmis lifrarbólga, fjölvöðvabólga og Guillain-Barré heilkenni) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hófst.

Laktósi

Delstrigo inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Delstrigo er heildstæð meðferð við HIV-1 sýkingu, því á ekki að gefa Delstrigo með öðrum andretróveirulyfjum. Upplýsingar um hugsanlega milliverkanir við önnur andretróveirulyf eru ekki fyrir hendi.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Delstrigo inniheldur doravirin, lamivudin og tenofovir disoproxil, því eiga milliverkanir sem eru þekktar fyrir þessa stöku þætti einnig við um Delstrigo og eru sýndar í töflu 1.

Áhrif annarra lyfja á doravirin, lamivudin og tenofovir disoproxil

Doravirin
Doravirin umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A og gert er ráð fyrir að lyf sem virkja eða hamla CYP3A hafi áhrif á úthreinsun doravirins (sjá kafla 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil á ekki að gefa samhliða lyfjum sem eru öflugir CYP3A ensímvirkjar því gera má ráð fyrir að plasmaþéttni doravirins minnki verulega sem dregur úr áhrifum doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Samhliða gjöf meðalöfluga CYP3A virkjans rifabutins dregur úr þéttni doravirins (sjá töflu 1). Þegar Delstrigo er gefið ásamt rifabutini á að gefa 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils (sjá kafla 4.2).

Samhliða gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils og annarra meðalöflugra CYP3A virkja hefur ekki verið metin en búast má við minnkaðri doravirin þéttni. Ef samhliða gjöf annarra meðalöflugra CYP3A virkja (t.d. debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) er óhjákvæmileg á að gefa 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils (sjá kafla 4.2).

Samhliða gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils og lyfja sem hamla CYP3A getur aukið plasmaþéttni doravirins. Þó er ekki þörf á skammaaðlögun þegar doravirin er gefið samhliða CYP3A hömlum.

Lamivudin
Þar sem lamivudin skilst aðallega út um nýru bæði með gaukulsíun og virkri pípluseytingu (kafli 5.2) getur samhliða gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka pípluseytingu aukið sermisþéttni lamivudins.

Tenofovir disoproxil
Þar sem tenofovir skilst aðallega út um nýru bæði með gaukulsíun og virkri pípluseytingu (kafli 5.2) getur samhliða gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka pípluseytingu fyrir tilstilli OAT1, OAT3 eða MRP4 aukið sermisþéttni tenofovirs.

Vegna þess að tenofovir disoproxil er hluti af doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili á að forðast notkun lyfsins samhliða lyfjum sem hafa eiturverkun á nýru eða þegar þau hafa nýlega verið notuð. Dæmi um þessi lyf, en takmarkast þó ekki við þau, eru acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir,

valganciclovir, aminoglycósíðar (t.d. gentamicin) og stórir eða endurteknir skammtar NSAID (sjá kafla 4.4).

Áhrif doravirins, lamivudins og tenofovir disoproxils á önnur lyf

Doravirin
Ólíkleg er að doravirin í skammtinum 100 mg einu sinni á dag hafi klínísk áhrif sem skipta máli á plasmaþéttni lyfja sem eru háð flutningspróteinum varðandi frásog og/eða brotthvarf eða umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

Þó varð samhliða gjöf doravirins og midazolams sem er næmt CYP3A hvarfefni til þess að útsetning fyrir midazolami minnkaði um 18 % sem bendir til þess að doravirin geti verið vægur CYP3A virkir. Því á að gæta varúðar við samhliða gjöf doravirins og lyfja sem eru næm CYP3A hvarfefni og eru einnig með þröngt meðferðarbil (t.d. tacrolimus og sirolimus).

Lamivudin
Lamivudin er hvorki hemill né virkir CYP ensíma.

Tenofovir
Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna og vegna þekktrar útskilnaðarleiðar tenofovirs eru litlar líkur á milliverkunum fyrir tilstilli CYP milli tenofovirs og annarra lyfja.

Milliverkanatafla

Tafla 1 sýnir staðfestar milliverkanir og aðrar mögulegar milliverkanir einstakra þátta Delstrigo en taflan er þó ekki tæmandi (aukning er gefin til kynna sem ↑minnkun er gefin til kynna sem ↓ og engin breyting sem ↔). Sjá mögulegar milliverkanir lyfja við tenofovir disoproxil eða lamivudin, (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 1: Milliverkanir milli einstakra þátta Delstrigo og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviði	**Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)***	**Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili**
Sýrulækkandi lyf		
sýrubindandi lyf (ál og magnesiumhýdroxíð mixtúra, dreifa) (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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
omeprazol	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ACE hemlar		

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
lisinopril	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ lisinopril	Ekki þarf að aðlaga skammta.
And-andrógen lyf		
enzalutamid	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða
Sýklalyf		
nafcillin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.
Krampaleysandi lyf		
carbamazepin oxcarbazepin phenobarbital phenytoin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
Sykursýkilyf		
metformin (1.000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔metformin AUC 0,94 (0,88 ; 1,00) C_{max} 0,94 (0,86 ; 1,03)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
canagliflozin liraglutid sitagliptin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ canagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Lyf við niðurgangi		

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
telotristat ethyl	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.
Lyf við þvagsýrugigt og þvagsýrulosandi lyf		
lesinurad	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.
Lyf við mycóbakteríum		
Stakur skammtur rifampin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD) Endurteknir skammtar af rifampini (600 mg QD, 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) ↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C_{24} 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
rifapentin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
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) (CYP3A virkjun)	Ef doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil er gefið samhliða rifabutini á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils
Æxlishemjandi lyf		
mitotan	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
Geðrofslyf		

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
thioridazin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.
Azól sveppalyf		
ketoconazol (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) (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð hjá doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Kalsíumgangalokar		
diltiazem verapamil	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Til meðferðar á slímsseigjusjúkdómi		
lumacaftor	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
Æðaþelsviðtakablokkar		
bosentan	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
Veirulyf við lifrarbólgu C		
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) (CYP3A hömlun) ↔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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔sofosbuvir 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) Áætlað: ↑ tenofovir	Fylgjast á með sjúklingum sem fá doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil samhliða ledipasvir/sofosbuvir m.t.t. aukaverkana í tengslum við tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Fylgjast á með sjúklingum sem fá doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil samhliða sofosbuvir/velpatasvir m.t.t. aukaverkana í tengslum við tenofovir disoproxil.
sofosbuvir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
daclatasvir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir+/-ritonavir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↑doravirin (CYP3A hömlun vegna ritonavirs)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
dasabuvir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
glecaprevir, pibrentasvir	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↑ doravirin (CYP3A hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ribavirin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Náttúrulyf		
jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ doravirin (CYP3A virkjun)	Ekki má gefa lyfin samhliða.
HIV veirulyf		
tenofovir disoproxil (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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
lamivudin + tenofovir disoproxil (300 mg Lamivudin SD + 245 mg tenofovir disoproxil 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ónæmisbælandi lyf		
tacrolimus sirolimus	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ doravirin ↓ tacrolimus, sirolimus (CYP3A virkjun)	Fylgjast á með þéttni tacrolimus og sirolimus í blóði þar sem hugsanlega þarf að aðlaga skammt þessara lyfja.
Kinasahemlar		
dabrafenib	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.
Ýmislegt		
sorbitol lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Stakur skammtur af lamivudin mixtúru 300 mg lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi gjöf doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils ásamt lyfjum sem innihalda sorbitol eða aðra osmótíska fjölalkóhóla (t.d. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Íhuga á enn tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni þegar langvarandi gjöf er óhjákvæmileg.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
	Ópióíð verkjalyf	
methadon (20-200 mg QD einstaklingsbundinn skammtur, 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-methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) Cmax 0,98 (0,93; 1,03) C24 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
buprenorphin naloxon	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ buprenorphin ↔ naloxone	Ekki þarf að aðlaga skammta.
	Getnaðarvarnarlyf til inntöku	
(0,03 mg ethinyl estradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD)	↔ethinyl estradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
norgestimat/ethinyl estradiol	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ norgestimate/ethinyl estradiol	Ekki þarf að aðlaga skammta.
	Geðörvandi lyf	
modafinil	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓doravirin (CYP3A virkjun)	Forðast á samhliða gjöf. Ef samhliða gjöf er óhjákvæmileg á að taka 100 mg af doravirini daglega u.þ.b. 12 klst. eftir skammt doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxils.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjaþéttni Hlutfall margfeldismeðaltals (90 % CI)*	Ráðleggingar um gjöf samhliða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili
Slævandi lyf/svefnlyf		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Statín		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
rosuvastatin simvastatin	Milliverkun við doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ekki þarf að aðlaga skammta.
↑ = aukning, ↓ = minnkun, ↔ = engin breyting CI = öryggisbil; SD = stakur skammtur; QD = einu sinni á dag; BID = tvisvar á dag * $AUC_{0-\infty}$ fyrir stakan skammt, AUC_{0-24} fyrir gjöf einu sinni á dag.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun doravirins á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um að notkun staka virka þáttarins lamivudins á meðgöngu (yfir 3.000 þunganir á fyrsta þriðjungi) ásamt öðrum andretróveirulyfjum veldur hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun tenofovir disoproxil á meðgöngu (300-1.000 niðurstöður þungana) og sem benda til þess að lyfið valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Skrá fyrir andretróveirulyfjameðferð á meðgöngu
Komið hefur verið á laggirnar skrá um andretróveirulyfjameðferð á meðgöngu til að hafa eftirlit með afleiðingum fyrir móður-fóstur sem útsett hafa verið fyrir andretróveirulyfi á meðgöngu. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í skrána.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa doravirin á æxlun (sjá kafla 5.3).

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa tenofovir disoproxils á æxlun (sjá kafla 5.3).

Dýrarannsóknir á lamivudini sýna aukinn fósturvísisdauða hjá kanínum snemma á meðgöngu en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Sýnt hefur verið fram á að lamivudin fer yfir fylgju hjá mönnum. Lamivudin getur hamlað endurmyndun DNA í frumum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Til öryggis á að forðast notkun Delstrigo á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort doravirin skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að doravirin skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Lamivudin hefur greinst hjá brjóstmylkingum mæðra sem hafa fengið meðferð. Samkvæmt upplýsingum frá yfir 200 pörum mæðra/barna sem fengið hafa meðferð við HIV var sermisþéttni lamivudins hjá brjóstmylkingum mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lítil (< 4 % af sermisþéttni móður) og minnkaði smám saman þar til hún greindist ekki lengur þegar ungbarnið náði 24 vikna aldri. Upplýsingar um öryggi lamivudins þegar það er gefið ungbörnum yngri en þriggja mánaða liggja ekki fyrir.

Tenofovir berst í brjóstamjólk. Fullnægjandi upplýsingar um áhrif tenofovirs á nýbura/ungbörn liggja ekki fyrir.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif Delstrigo á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa doravirins, lamivudine eða tenofovir disoproxils á frjósemi við útsetningu sem er meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Delstrigo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hefur verið frá þreytu, sundli og svefnhöfga meðan á meðferð með Delstrigo stendur (sjá kafla 4.8). Þetta þarf að hafa í huga við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í 3. stigs klínískum rannsóknum með doravirini ásamt tveimur núkleósíða-bakritahemlum (NRTI) eru ógleði (4%) og höfuðverkur (3%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir með doravirini ásamt tveimur NRTI í 3. stigs klínískum rannsóknum (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT og DRIVE AHEAD) og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til< 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með aukaverkunum sem tengjast doravirini/lamivudin/tenofovir disoproxili

Tíðni	**Aukaverkanir**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög sjaldgæfar	graftarútbrot
Blóð og eitlar	
Sjaldgæfar	daufkyrningafæð*, blóðleysi*, blóðflagnafæð*
Mjög sjaldgæfar	rauðkornakímfrumufæð*
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	blóðfosfatlækkun, blóðkalíumlækkun*
Mjög sjaldgæfar	blóðmagnesíumlækkun, mjólkursýrublóðsýring*
Geðræn vandamál	
Algengar	óeðlilegir draumar, svefnleysi[1],
Sjaldgæfar	martraðir, þunglyndi[2], kvíði[3], skapstyggð, ringlunarástand, sjálfsvígshugleiðingar
Mjög sjaldgæfar	árásarhneigð, ofskynjanir, aðlögunarröskun,

Tíðni	Aukaverkanir
	geðsveiflur, svefnganga
Taugakerfi	
Algengar	höfuðverkur, sundl, svefnhöfgi
Sjaldgæfar	athyglisbrestur, minnisskerðing, náladofi, ofspenna, lélegur svefn
Mjög sjaldgæfar	úttaugakvilli (eða náladofi)*
Æðar	
Sjaldgæfar	háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	hósti*, einkenni frá nefi*
Mjög sjaldgæfar	mæði, stækkaðir hálskirtlar
Meltingarfæri	
Algengar	ógleði, niðurgangur, kviðverkur[4], uppköst, uppþemba
Sjaldgæfar	hægðatregða, óþægindi í kvið[5], þaninn kviður, meltingartruflanir, linar hægðir[6], truflanir á hreyfingum í meltingarvegi[7], brisbólga*
Mjög sjaldgæfar	endaþarmskveisa
Lifur og gall	
Mjög sjaldgæfar	fitulifur*, lifrarbólga*
Húð og undirhúð	
Algengar	hármissir*, útbrot[8]
Sjaldgæfar	kláði
Mjög sjaldgæfar	ofnæmishúðbólga, rósroði, ofnæmisbjúgur*
Tíðni ekki þekkt	húðþekjudrepslos
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	vöðvaraskanir*
Sjaldgæfar	vöðvaverkir, liðverkir, rákvöðvalýsa*†, vöðvamáttleysi*†
Mjög sjaldgæfar	stoðkerfisverkir, beinmeyra (einkennist af beinverkjum og sjaldan beinbrotum)*, vöðvakvilli*
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar	aukið kreatínín*, aðlægur píplukvilli í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni)*
Mjög sjaldgæfar	bráður nýrnaskaði, nýrnaraskanir, þvagfærasteinn, nýrnasteinakvilli, bráð nýrnabilun*, nýrnabilun*, brátt píplu drep*, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga)*, nýrnaþvaghlaup*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	þreyta, hiti*
Sjaldgæfar	þróttleysi, lasleiki
Mjög sjaldgæfar	brjóstverkur, hrollur, verkur, þorsti
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	aukinn alanín aminótransferasi[9]
Sjaldgæfar	aukinn aspartat aminótransferasi, aukinn lípasi, aukinn amýlasi, minnkað hemóglóbín
Mjög sjaldgæfar	aukinn kreatínkínasi í blóði

*Þessi aukaverkun kom ekki fram sem aukaverkun í tengslum við doravirin í 3. stigs klínísku rannsóknunum (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) en er tekin með í töflunni sem aukaverkun samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir 3TC og/eða TDF. Notast er við hæsta tíðniflokk úr samantekt á eiginleikum lyfs fyrir 3TC eða TDF.
†Þessi aukaverkun getur komið fram sem afleiðing af aðlægum píplukvilla í nýrum. Ekki er gert ráð fyrir að um orsakatengsl sé að ræða þegar þessi kvilli er ekki til staðar.
[1]Svefnleysi nær yfir: svefnleysi, erfiðleika við að festa svefn í upphafi nætur og svefntruflanir.

Tíðni	Aukaverkanir
[2]Þunglyndi nær yfir: þunglyndi, depurð, alvarlegt þunglyndi og viðvarandi þunglyndi. [3]Kvíði nær yfir: kvíða og almenna kvíðaröskun. [4]Kviðverkur nær yfir: kviðverk og verk ofarlega í kvið. [5]Magaóþægindi ná yfir: magaóþægindi og uppmagamálsóþægindi. [6]Linar hægðir ná yfir: linar hægðir og óeðlilegar hægðir. [7]Truflanir á þarmahreyfingum ná yfir: truflanir á þarmahreyfingum og tíðar hægðir. [8]Útbrot ná yfir: útbrot, dílaútbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og ofsakláða. [9]Aukinn alanín aminótransferasi nær yfir: aukinn alanín aminótransferasa og lifrarfrumuskaða.	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá tilvikum um mjólkursýrublóðsýringu við notkun tenofovir disoproxil einu og sér eða ásamt öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með áhættuþætti eins og vantempraðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingar sem fá samhliða lyf sem þekkt er að auka hættu á mjólkursýrublóðsýringu eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu við tenofovir disoproxil meðferð sem getur verið banvæn.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð eins og húðþekjudrepslos við notkun lyfja sem innihalda doravirin (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil var metið í 48 vikna opinni rannsókn (IMPAACT 2014 (Protocol 027)) hjá 45 HIV-1 sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem voru veirufræðilega bæld eða höfðu ekki fengið meðferð áður. Öryggi hjá börnum var svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Doravirin

Upplýsingar um hugsanleg bráð einkenni eða teikn um ofskömmtun doravirins liggja ekki fyrir.

Lamivudin

Þar sem óverulegt magn lamivudins var fjarlægt með (4 klst.) blóðskilun, kviðskilun með pokaskiptum og sjálfvirkri kviðskilun er ekki vitað hvort ávinningur sé af blóðskilun með pokaskiptum við ofskömmtun lamivudins.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil er hægt að fjarlægja með blóðskilun með góðum árangri þar sem útdráttarstuðull er u.þ.b. 54 %. Eftir stakan 245 mg skammt af tenofovir disoproxili var um 10 % af gefnum tenofovir skammti fjarlægt með 4 klst. blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), ATC-flokkur: J05AR24.

Verkunarháttur

Doravirin
Doravirin er pyridinon bakritahemill HIV-1 sem ekki er núkleósíð og hamlar HIV-1 eftirmyndun með HIV-1 bakrita án samkeppnishömlunar. Doravirin hamlar ekki DNA polymerasa α, ß, og hvatbera DNA polymerasa γ í mannafrumum.

Lamivudin
Lamivudin er núkleósíðhliðstæða. Lamivudin fosfórýlerast innan frumu í virka umbrotsefnið 5´-trifosfat, lamivudin trifosfat (3TC-TP). Aðalverkunarháttur 3TC-TP er hömlun bakrita (RT) með stöðvun keðjulengingar fyrir tilstilli DNA eftir upptöku nukleótíð hliðstæðunnar.

Tenofovir disoproxil
Tenofovir disoproxil er keðjunúkleósíð fosfónat diester sem er hliðstæða adenosin monofosfats. Vatnsrof diesters er nauðsynlegt fyrir tenofovir disoproxil til að breytast í tenofovir og fosfórun með frumuensími í kjölfarið til að mynda tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat hamlar virkni HIV-1 bakrita með því að keppa við náttúrulega hvarfefnið deoxyadenosin 5´-trifosfat og eftir upptöku í DNA vegna stöðvunar keðjulengingar fyrir tilstilli DNA. Tenofovir difosfat er vægur hemill DNA polymerasa α, ß, og hvatbera DNA polymerasa γ í mannafrumum.

Veiruhamlandi virkni í frumuræktun

Doravirin
EC_{50} gildi fyrir doravirin var 12,0±4,4 nM gegn rannsóknastofustofnum HIV-1 af villigerð þegar það var prófað í 100 % eðlilegu mannasermi með því að nota MT4-GFP frumur (reporter frumur). Doravirin sýndi veiruhamlandi virkni gegn fjölda frum-HIV-1 stofna (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) með EC_{50} gildi á bilinu 1,2 nM til 10,0 nM. Veiruhamlandi virkni doravirins hafði ekki mótverkandi áhrif þegar það var í samsetningu með lamivudini og tenofovir disoproxili.

Lamivudin
Veiruhamlandi virkni lamivudins gegn HIV-1 var metin í nokkrum frumulínum m.a. einkjörnungum og einkjarna blóðfrumum úr útæðablóði með hefðbundinni næmnisgreinngu. EC_{50} gildi voru á bilinu 0,003 til 15 míkróM (1 míkróM = 0,23 míkróg/ml). Miðgildi EC_{50} fyrir lamivudin var 60 nM (á bilinu: 20 til 70 nM), 35 nM (á bilinu: 30 til 40 nM), 30 nM (á bilinu: 20 til 90 nM), 20 nM (á bilinu: 3 til 40 nM), 30 nM (á bilinu: 1 til 60 nM), 30 nM (á bilinu: 20 til 70 nM), 30 nM (á bilinu: 3 til 70 nM) og 30 nM (á bilinu: 20 til 90 nM) gegn HIV-1 undirgerðum (clades) A-G og hóp O veira (n = 3 nema n = 2 fyrir undirgerð B). Ribavirin (50 míkróM) notað við meðferð á langvinnri lifrarbólgu C dró u.þ.b. 3,5 falt úr and-HIV-1 virkni lamivudins í MT-4 frumum.

Tenofovir disoproxil
Veiruhamlandi virkni tenofovirs gegn rannsóknarstofu- og klínískum HIV-1 stofnum var metin í frumulínum T eitilkímfrumna, frum-einkjörnungum/átfrumum og eitilfrumum í útæðablóði. EC_{50} gildi

fyrir tenofovir var á bilinu 0,04–8,5 míkróM. Tenofovir sýndi veiruhamlandi virkni í frumuræktun gegn HIV-1 undirgerðum A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} gildi var á bilinu 0,5-2,2 míkróM).

Ónæmi

Í frumuræktun

Doravirin
Doravirin ónæmir stofnar voru valdir í frumuræktun þar sem byrjað var með villigerðar HIV-1 með mismunandi uppruna og undirflokka sem og NNRTI-ónæma HIV-1 stofna. Amínósýruskiptihvörfin sem komu fram í bakrita voru m.a.: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F skiptihvörfin minnkuðu næmi fyrir doravirini 3,4-falt til 70-falt. Y318F ásamt V106A, V106M, V108I eða F227C minnkaði enn frekar næmi fyrir doravirini en Y318F eitt og sér, sem leiddi til 10-faldrar minnkunar á næmi fyrir doravirini. Algengar NNRTI ónæmar stökkbreytingar (K103N, Y181C) voru ekki valdar í *in vitro* rannsókninni. V106A (u.þ.b. 19 föld breyting) virðist vera upphafskiptihvarf hjá undirtegund B veiru og V106A eða M í undirtegund A og C veiru. Því næst F227(L/C/V) eða L234I til viðbótar við V106 skiptihvarf (tvöföldun stökkbrigða gefur > 100 falda breytingu).

Lamivudin
Lamivudin ónæmir HIV-1 stofnar voru valdir í frumuræktun og hjá einstaklingum sem fengu meðferð með lamivudini. Arfgerðargreining sýndi að ónæmi var vegna sértækra amínósýruskiptihvarfa í HIV-1 bakrita við tákn 184 sem breytir methionini í isoleucin eða valin (M184V/I).

Tenofovir disoproxil
HIV-1 stofnar sem valdir voru af tenofovir tjá K65R í HIV-1 bakrita og sýndu 2-4 falda minnkun á næmi fyrir tenofovir. Auk þess voru K70E skiptihvörf í HIV-1 bakrita valin af tenofoviri og leiddu til örlítið minnkaðs næmis gegn abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir.

Í klínískum rannsóknum

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð áður
Doravirin
Í 3. stigs rannsóknunum DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD voru sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður (n = 747) þar sem eftirfarandi NNRTI skiptihvörf voru hluti útilokunarviðmiða: 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.

Eftirfarandi nýtilkomið ónæmi sást hjá undirhóp við ónæmisgreiningu (þeir sem voru með yfir 400 eintök/ml HIV-1 RNA við veirufræðilegan brest eða hættu snemma í rannsókninni og voru með upplýsingar um ónæmi).

Tafla 3. Þróun ónæmis allt að 96. viku hjá þeim sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti og þeim sem hættu snemma í rannsókninni

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Hlutskörp arfgerð, n	15	18	32	33
Arfgerðarónæmi við				
DOR eða viðmið (DRV eða EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)

NRTI uppistaða	2**	0	6	5
M184I/V eingöngu	2	0	4	4
K65R eingöngu	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI í DOR hóp: FTC/TDF (333) eða ABC/3TC (50); NRTI í DRV+r hóp: FTC/ TDF (335) eða ABC/3TC (48) **Þátttakendur fengu FTC/TDF ABC=abacavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Ónæmisskiptihvörf í bakrita sem tengjast doravirin meðferðinni eru m.a. eitt eða fleiri af eftirfarandi: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Veirufræðilega bældir fullorðnir
DRIVE-SHIFT rannsóknin tók til veirufræðilega bældra sjúklinga (N=670) án sögu um meðferðarbrest (sjá kafla hér á eftir, Klínísk reynsla). Staðfesting á að arfgerðarónæmi væri ekki til staðar (áður en fyrsta meðferð er hafin) fyrir doravirin, lamivudin og tenofovir var hluti af inntökuskilyrðum fyrir sjúklinga sem skiptu úr meðferðaráætlun með próteasa- eða samrunahemli (INI). NNRTI skiptihvörf sem voru hluti af útilokunarviðmiðum eru talin upp hér að ofan (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) að frátöldum skiptihvörfum K103N, G190A og Y181C í bakrita (voru tekin með í DRIVE-SHIFT). Skráning arfgerðargreiningar ónæmis áður en meðferð hófst var ekki krafa hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferðaráætlun með NNRTI.

Í klínísku rannsókninni DRIVE-SHIFT kom hvorki fram arfgerðar- né svipgerðarónæmi fyrir DOR, 3TC eða TDF meðan á fyrstu 48 vikum (tafarlaus skipti, N=447) eða 24 vikum (síðkomin skipti, N=209) meðferðar með Delstrigo. Hjá einum þátttakanda kom M184M/I stökkbreyting í bakrita fram og svipgerðarónæmi fyrir 3TC og FTC meðan á grunnmeðferðinni stóð. Enginn þeirra 24 þátttakenda (11 í hópnum tafarlaus skipti, 13 í hópnum síðbúin skipti) [vika 24]) með NNRTI stökkbreytingar við upphaf (K103N, G190A eða Y181C í bakrita) hafði orðið fyrir veirufræðilegum bresti á 48 vikum eða þegar meðferðinni var hætt.

Börn
Í klínísku rannsókninni IMPAACT 2014 (Protocol 027) náði enginn sjúklingur sem var veirufræðilega bældur við upphaf viðmiðum fyrir ónæmisgreiningu. Einn sjúklingur sem hafði ekki fengið meðferð áður sem náði viðmiðum fyrir veirufræðilegan brest samkvæmt meðferðaráætluninni (skilgreint sem 2 próf í röð sem sýna HIV-1 RNA ≥200 eintök/ml í plasma í eða eftir viku 24) var metinn með tilliti til ónæmis; hvorki arfgerðar- né svipgerðarónæmi greindist gagnvart doravirini, lamivudini eða tenofoviri.

<u>Krossónæmi</u>

Ekki hefur verið sýnt fram á verulegt krossónæmi milli doravirinónæmra HIV-1 afbrigða og lamivudin/emtricitabin eða tenofovirs eða á milli lamivudin- eða tenofovir-ónæmra afbrigða og doravirins.

Doravirin
Doravirin var metið hjá takmörkuðum hóp sjúklinga með NNRTI ónæmi (K103N n = 7, G190A n = 1); allir sjúklingar voru bældir í < 40 eintök/ml í viku 48. Mörk fyrir minnkað næmi sem kom fram vegna ýmissa NNRTI skiptihvarfa sem tengist minnkaðri klínískri verkun hafa ekki verið staðfest.

HIV-1 rannsóknastofustofnar með algengu NNRTI-tengdu stökkbreytingarnar K103N, Y181C eða K103N/Y181C skiptihvörf í bakrita sýna innan við 3 falda minnkun á næmi fyrir doravirini miðað við veiru af villigerð við mat þegar 100 % eðlilegt mannasermi var til staðar. Í *in vitro* rannsóknum gat doravirin bælt eftirfarandi NNRTI-tengd skiptihvörf: K103N, Y181C og G190A við klínískt viðeigandi þéttni.

Safn 96 mismunandi klínískra stofna með NNRTI-tengdar stökkbreytingar var metið m.t.t. doravirinnæmis í 10 % nautgripafóstursermi. Klínískir stofnar með Y188L skiptihvarf eða V106 skiptihvörf ásamt A98G, H221Y, P225H, F227C eða Y318F sýndu fram á meira en 100 falt minnkað

næmi fyrir doravirini. Önnur skiptihvörf sýndu fram á 5-10 falda breytingu (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klínísk þýðing 5-10 falds minnkaðs næmis er ekki þekkt.

Doravirinónæmi vegna skiptihvarfa sem tengjast meðferðinni geta valdið krossónæmi fyrir efavirenzi, rilpivirini, nevirapini og etravirini. Hjá þeim 8 einstaklingum sem þróuðu með sér doravirinónæmi á háu stigi í lykilrannsóknunum voru 6 með svipgerðarónæmi fyrir EFV og nevirapini, 3 fyrir rilpivirini og 3 voru með ónæmi að hluta fyrir etravirini samkvæmt Monogram Phenosense greiningu.

Lamivudin
Krossónæmi hefur komið fram með NRTI lyfjum. M184I/V lamivudin ónæmiskiptihvörf valda ónæmi fyrir emtricitabini. Lamivudinónæm HIV-1 stökkbrigði sýndu einnig krossónæmi fyrir didanosini (ddI). Hjá sumum einstaklingum sem fengu meðferð með zidovudini ásamt didanosini, voru afbrigði ónæm fyrir fjölda bakritahemla þ.m.t. lamivudin.

Tenofovir disoproxil
Krossónæmi hefur komið fram hjá NRTI lyfjum. K65R skiptihvörf í HIV-1 bakrita valin af tenofovir eru einnig valin hjá sumum einstaklingum með HIV-1 sýkingu sem fá meðferð með abacaviri eða didanosini. HIV-1 stofnar með K65R skiptihvörf sýndu einnig minnkað næmi fyrir emtricitabini og lamivudini. Því getur krossónæmi hjá þessum NRTI lyfjum komið fram hjá sjúklingum með veirur sem eru með K65R skiptihvörf. K70E skiptihvörf valin klínískt af tenofovir disoproxil valda minnkuðu næmi fyrir abacaviri, didanosini, emtricitabini, lamivudini og tenofoviri. HIV-1 stofnar hjá sjúklingum (n = 20) með HIV-1 sem tjá að meðaltali 3 zidovudin tengd bakrita aminósýruskiptihvörf (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F eða K219Q/E/N) sýndu 3,1-falda minnkun næmis fyrir tenofoviri. Hjá einstaklingum með veirur sem tjá L74V bakrita skiptihvörf án zidovudin ónæmistengdra skiptihvarfa (n = 8) var minnkuð svörun fyrir tenofovir disoproxili. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með veirur sem tjá Y115F skiptihvörf (n = 3), Q151M skiptihvörf (n = 2) eða T69 innsetningu (n = 4) í HIV-1 bakrita, hjá öllum var minnkuð svörun í klínískum rannsóknum.

Klínísk reynsla

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð áður
Verkun doravirins byggist á greiningu á 96 vikna upplýsingum úr tveimur slembuðum, fjölsetra, tvíblindum 3. stigs rannsóknum með virkum samanburði (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hjá einstaklingum með HIV-1 sýkingu sem höfðu ekki fengið andretróveirumeðferð áður (n = 1.494). Sjá NNRTI skiptihvörf sem voru hluti af útilokunarviðmiðum í kafla um ónæmi.

Í DRIVE-FORWARD var 766 þátttakendum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af doravirini 100 mg eða darunavir + ritonavir 800+100 mg einu sinni á dag, hvort um sig ásamt emtricitabin/tenofovir disoproxili (FTC/TDF) eða abacavir/lamivudin (ABC/3TC) samkvæmt vali rannsakanda. Við upphaf var miðgildi aldurs 33 ár (á bilinu 18 til 69 ára), 86 % voru með $CD4^+$ T frumur yfir 200 frumur/mm^3, 84 % voru karlar, 27 % voru ekki hvítir, 4 % voru einnig með lifrarbólgu B og/eða C, 10 % voru með sögu um alnæmi, 20 % voru með HIV-1 RNA meira en 100.000 eintök/ml, 13 % fengu ABC/3TC og 87 % fengu FTC/TDF. Þessir eiginleikar voru sambærilegir hjá meðferðarhópunum.

Í DRIVE-AHEAD var 728 þátttakendum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eða efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxili (EFV/FTC/TDF) einu sinni á dag. Við upphaf var miðgildi aldurs 31 ár (á bilinu 18-70 ár), 85 % voru karlar, 52% voru ekki hvítir, 3% voru einnig með lifrarbólgu B eða C, 14% voru með sögu um alnæmi, 21 % voru með HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml og 12 % voru með $CD4^+$ T frumufjölda < 200 frumur/mm^3. Þessir eiginleikar voru sambærilegir hjá meðferðarhópunum.

Niðurstöður í viku 48 og 96 fyrir DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD eru sýndar í töflu 4. Samræmi var á verkun meðferðaráætlana sem innihalda doravirin m.t.t. lýðfræðilegra þátta og varðandi upphafshorfur.

Tafla 4: Verkunarsvörun (<40 eintök/ml, yfirlitsaðferð (snapshot approach)) í lykilrannsóknunum

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTIs (383)	**DRV+ r + 2 NRTIs (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Vika 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Mismunur (95 % CI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Vika 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Mismunur (95 % CI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Niðurstöður í viku 48 (<40 eintök/ml) eftir upphafsþáttum				
HIV-1 RNA eintök/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 frumufjöldi, frumur/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 bakgrunnsmeðferð				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	Á ekki við	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	Á ekki við	
Veiru-undirflokkur				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Annar en B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Meðalbreyting á CD4 frá upphafsgildi				
Vika 48	193	186	198	188
Vika 96	224	207	238	223

*Í viku 96 vantaði HIV-1 RNA gildi hjá ákveðnum þátttakendum sem voru útilokaðir frá greiningunni.

Veirufræðilega bældir fullorðnir

Áhrif þess að skipta úr grunnmeðferð sem samanstendur af tveimur núkleósíð bakritahemlum ásamt ritonavir- eða cobicistat-örvuðum próteasahemli, eða cobicistat-örvuðu elvitegraviri, eða NNRTI í Delstrigo var metið í slembaðri, opinni rannsókn (DRIVE-SHIFT) hjá veirufræðilega bældum fullorðnum með HIV-1. Þátttakendur þurftu að hafa verið veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 40 eintök/ml) meðan á grunnmeðferðinni stóð, í minnst 6 mánuði áður en þátttaka í rannsókninni hófst, án sögu um veirufræðilegan brest og staðfestingu á að skiptihvörf í bakrita sem leiða til ónæmis fyrir doravirini, lamivudini og tenofoviri séu ekki til staðar (sjá kaflann Ónæmi). Þátttakendum var slembiraðað og voru annaðhvort látnir skipta í Delstrigo við upphaf [N= 447, tafarlaus skipti, ISG, (Immediate Switch Group)] eða látnir vera áfram á grunnmeðferðinni fram að viku 24, þá var skipt í Delstrigo [N= 223, síðbúin skipti, DSG (Delayed Switch Group)]. Við upphaf var miðgildi aldurs hjá þátttakendum 43 ár, 16 % voru konur og 24 % voru ekki hvítir.

Í viku 48 í DRIVE-SHIFT rannsókninni var sýnt fram á að tafarlaus skipti í Delstrigo voru ekki lakari en að halda áfram grunnmeðferð fram að viku 24 metið með tilliti til hlutfalls þátttakenda með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 5. Sambærilegar niðurstöður fyrir samanburðinn komu í ljós í rannsóknarviku 24 hjá hvorum meðferðarhóp.

Tafla 5: Verkunarsvörun, yfirlitsaðferð (snapshot approach) í DRIVE-SHIFT rannsókninni

Niðurstaða	Delstrigo Einu sinni á dag ISG vika 48 N=447	Grunnmeðferð DSG Vika 24 N=223
HIV-1 RNA < 40 eintök/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, mismunur (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Hlutfall (%) þeirra sem voru með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml við grunnmeðferð		
Ritonavir- eða cobicistat-örvaður próteasahemill	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-örvað elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Hlutfall (%) þeirra sem voru með HIV-1 RNA < 40 eintök/ml samkvæmt upphafsgildi $CD4^+$ T frumna (frumur/mm^3)		
< 200 frumur/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 frumur/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 eintök/ml[†]	3 %	4 %
Engar veirufræðilegar upplýsingar á tímabilinu	8 %	3 %
Hætt í rannsókn vegna aukaverkana eða dauðsfalls[‡]	3 %	0
Hætt í rannsókn vegna annarra ástæðna[§]	4 %	3 %
Í rannsókninni, en upplýsingar vantar	0	0

*95 % CI fyrir meðferðarmun var reiknað út með Mantel-Haenszel aðferð aðlagaða að lagskiptingu.

[†]Felur í sér þátttakendur sem hættu á rannsóknarmeðferðinni eða í rannsókninni fyrir viku 48, ISG hópur eða fyrir viku 24, DSG hópur vegna skorts á verkun eða verkunarleysis og þátttakendur með HIV-1 RNA ≥ 40 eintök/ml í viku 48, ISG hópur og í viku 24, DSG.

[‡]Felur í sér þátttakendur sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana eða dauðsfalls ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir á þessu tiltekna tímabili í meðferðinni.

[§]Aðar ástæður fela m.a. í sér: eftirfylgni náðist ekki, skortur á meðferðarheldni fyrir rannsóknarmeðferðina, ákvörðun læknis, frávik frá rannsóknaráætlun, þátttakandi hætti í rannsókninni.

Grunnmeðferð = ritonavir- eða cobicistat örvaður próteasahemill (einkum atazanavir, darunavir eða lopinavir) eða cobicistat örvað elvitegravir eða NNRTI (einkum efavirenz, nevirapin eða rilpivirin) hvor meðferð ásamt tveimur NRTI.

Meðferð hætt vegna aukaverkana

Í DRIVE-AHEAD) var lægra hlutfall sem hættu meðferð vegna aukaverkana eftir 48 vikur í Delstrigo hópnum (3,0 %) samanborið við í EFV/FTC/TDF hópnum (6,6 %).

Börn

Verkun DOR/3TC/TDF var metin í opinni, einarma rannsókn hjá HIV-1 sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára (IMPAACT 2014 (Protocol 027)).

Við upphaf var miðgildi aldurs 15 ár (á bilinu: 12 til 17), 58% voru konur, 78% voru asískir og 22% voru svartir og miðgildi CD4+ T-frumufjölda var 713 frumur/mm^3 (á bilinu: 84 til 1.397). Þegar skipt hafði verið í DOR/3TC/TDF voru 95% (41/43) veirufræðilega bældra þátttakenda áfram bældir (HIV-

1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 24 og 93% (40/43) voru áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Delstrigo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á HIV-1. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir að heilbrigðir þátttakendur (N = 24) höfðu fengið stakan skammt, eina töflu af doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxili fastandi var útsetning doravirins, lamivudins og tenofovirs sambærileg og eftir gjöf doravirin töflu (100 mg) ásamt lamivudin töflu (300 mg) ásamt tenofovir disoproxil töflu (245 mg). Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar höfðu fengið staka Delstrigo töflu með fituríkri máltíð varð 26 % aukning á C_{24} fyrir doravirin en engin veruleg breyting varð á AUC og C_{max}. C_{max} fyrir lamivudin minnkaði um 19 % með fituríkri máltíð en engin veruleg breyting varð á AUC. C_{max} fyrir tenofovir minnkaði um 12 % og AUC jókst um 27 % með fituríkri máltíð. Þessi breyting á lyfjahvörfum skiptir ekki máli klínískt.

Doravirin
Lyfjahvörf doravirins voru rannsökuð hjá heilbrigðum þátttakendum og einstaklingum sýktum með HIV-1. Lyfjahvörf doravirins eru svipuð hjá heilbrigðum og þeim sem eru sýktir með HIV-1. Jafnvægi var yfirleitt náð á 2. degi eftir gjöf einu sinni á dag með uppsöfnunarhlutfalli 1,2 til 1,4 fyrir AUC_{0-24}, C_{max} og C_{24}. Lyfjahvörf doravirins við jafnvægi hjá einstaklingum sýktum með HIV-1 eftir gjöf 100 mg einu sinni á dag byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru sýnd hér á eftir.

Breyta GM (% CV)	AUC_{0-24} µg•klst./ml	C_{max} µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirin 100 mg einu sinni á dag	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: margfeldismeðaltal (geometric mean), %CV: frávikstuðull (geometric coefficient of variation)			

Frásog

Eftir inntöku er hámarksþéttni náð 2 klst. eftir gjöf. Nýting doravirins var metin u.þ.b. 64 % fyrir 100 mg töflu.

Dreifing

Samkvæmt gjöf örskammts í blóð er dreifingarrúmmál doravirins 60,5 l. Doravirin er u.þ.b. 76 % bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum umbrotnar doravirin aðallega fyrir tilstilli CYP3A.

Brotthvarf

Doravirin
Lokahelmingunartími doravirins ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 15 klst. Brotthvarf doravirins er að aðallega með umbrotum með oxun fyrir tilstilli CYP3A4. Útskilnaður óbreytts lyfs með galli getur stuðlað að brotthvarfi doravirins en þó er ekki gert ráð fyrir að þessi útskilnaðarleið sé veruleg. Útskilnaður óbreytts lyfs með þvagi er lítill.

Lamivudin
Eftir inntöku frásogast lamivudin hratt og dreifist mikið. Eftir að 60 heilbrigðir einstaklingar fengu endurtekna skammta af lamivudini 300 mg til inntöku einu sinni á dag í 7 daga var C_{max} ($C_{max,ss}$) við

jafnvægi 2,04 ± 0,54 míkróg/ml (meðalgildi ± SD) og við jafnvægi eftir 24 klst. var AUC ($AUC_{24,ss}$) 8,87 ± 1,83 míkróg•klst./ml. Binding við plasmaprótein er lítil. U.þ.b. 71 % af skammti lamivudins í bláæð greinist sem óbreytt lyf í þvagi. Umbrot lamivudins er minniháttar útskilnaðarleið. Hjá mönnum er eina þekkta umbrotsefnið trans-sulfoxíð (u.þ.b. 5 % af skammti til inntöku eftir 12 klst.). Í flestum stakskammtarannsóknum hjá einstaklingum sýktum með HIV-1 eða hjá heilbrigðum einstaklingum þar sem sermispróf var tekið 24 klst. eftir skammt er helmingunartími ($t_{½}$) á bilinu 5 til 7 klst. Hjá einstaklingum með HIV-1 er heildarúthreinsun 398,5 ± 69,1 ml/mín. (meðalgildi ± SD).

Tenofovir disoproxil
Eftir inntöku staks 245 mg skammts af tenofovir disoproxili hjá fastandi einstaklingum sýktum með HIV-1 var C_{max} náð á einni klst. C_{max} og AUC gildi voru 0,30 ± 0,09 míkróg/ml og 2,29 ± 0,69 míkróg•klst/ml tilgreint í sömu röð. Aðgengi tenofovirs frá tenofovir disoproxili eftir inntöku hjá fastandi einstaklingum er u.þ.b. 25 %. Minna en 0,7 % af tenofovir binst plasmapróteinum hjá mönnum *in vitro* á bilinu 0,01 til 25 míkróg/ml. U.þ.b. 70-80 % af skammti tenofovirs í bláæð greinist sem óbreytt lyfi í þvagi innan 72 klst. eftir gjöf. Tenofovir skilst út með gaukulsíun og virkri pípluseytingu með nýrnaúthreinsun 243,5 ± 33,3 ml/mín. (meðalgildi ± SD) hjá fullorðnum með CrCl yfir 80 ml/mín. Eftir inntöku er lokahelmingunartími tenofovirs u.þ.b. 12 til 18 klst. Niðurstaða samkvæmt i*n vitro* rannsóknum er að hvorki tenofovir disoproxil né tenofovir eru hvarfefni CYP450 ensíma.

Skert nýrnastarfsemi

Doravirin
Brotthvarf doravirins um nýru er lítið. Í rannsókn þar sem gerður var samanburður á 8 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og 8 einstaklingum sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi var útsetning eftir stakan skammt af doravirini 31 % hærri hjá þeim sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem tók til einstaklinga með CrCl á bilinu 17 og 317 ml/mín. hafði nýrnastarfsemi ekki klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf doravirins. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum sem eru í skilun (sjá kafla 4.2).

Lamivudin
Rannsóknir á lamivudini sýna að plasmaþéttni (AUC) eykst hjá sjúklingum með truflun á nýrnastarfsemi vegna minnkaðrar úthreinsunar. Samkvæmt upplýsingum um lamivudin er notkun Delstrigo ekki ráðlögð hjá sjúklingum með CrCl < 50 ml/mín.

Tenofovir disoproxil
Lyfjahvörf tenofovirs voru ákvörðuð eftir að 40 fullorðnir einstaklingar sem ekki eru sýktir með HIV, með mismunandi skerta nýrnastarfsemi skilgreint samkvæmt upphafsgildi CrCl (eðlileg nýrnastarfsemi þegar CrCl > 80 ml/mín.; væg þegar CrCl = 50-79 ml/mín.; meðalskert þegar CrCl = 30-49 ml/mín. og verulega skert þegar CrCl = 10-29 ml/mín.), fengu stakan 245 mg skammt af tenofovir disoproxili. Samanborið við þá sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi er meðalgildi útsetningar fyrir (% CV) tenofoviri aukið úr 2.185 (12 %) ng•klst./ml hjá þeim sem eru með CrCl > 80 ml/mín. í 3.064 (30 %) ng•klst./ml, 6.009 (42 %) ng•klst./ml og 15.985 (45 %) ng•klst./ml hjá þeim sem eru með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi tilgreint í sömu röð.

Lyfjahvörf tenofovirs hjá fullorðnum sem ekki eru í blóðskilun og eru með CrCl < 10 ml/mín. og hjá þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og gangast undir kviðskilun eða aðra skilun hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrarstarfsemi

Doravirin
Umbrot og brotthvarf doravirins er aðallega í lifur. Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum doravirins kom ekki fram í rannsókn þar sem gerður var samanburður á 8 einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (flokkað sem Child-Pugh stig B aðallega vegna aukningar heilakvilla og

skinuholsvökva) og 8 einstaklingum sem ekki höfðu skerta lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Doravirin hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig C) (sjá kafla 4.2).

Lamivudin
Lyfjahvörf lamivudins hafa ekki verið ákvörðuð hjá einstaklingum sem eru með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Mismikið skert lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvarfabreytur. Öryggi og verkun lamivudins hefur ekki verið ákvörðuð hjá þeim sem eru með vantempraðan lifrarsjúkdóm.

Tenofovir disoproxil
Lyfjahvörf tenofovirs eftir 245 mg skammt af tenofovir disoproxili voru rannsökuð hjá einstaklingum sem ekki eru sýktir með HIV með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Enginn klínískt verulegur munur er á lyfjahvörfum tenofovirs hjá einstaklingum sem eru með skerta lifrarstarfsemi og einstaklingum sem eru ekki með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Meðalútsetning fyrir doravirini var svipuð hjá 54 sjúklingum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem vógu a.m.k. 35 kg sem fengu doravirin eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil í IMPAACT 2014 (Protocol 027) og hjá fullorðnum eftir gjöf doravirins eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Útsetning fyrir lamivudini og tenofoviri hjá börnum var svipuð eftir gjöf doravirins/lamivudins/tenofovirs disoproxil og hjá fullorðnum eftir gjöf lamivudins og tenofovir disoproxil (tafla 6).

Tafla 6: Lyfjahvörf doravirins, lamivudins og tenofovirs við jafnvægi eftir gjöf doravirins eða doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil hjá HIV sýktum börnum frá 12 ára aldri og yngri en 18 ára sem vógu a.m.k. 35 kg

Breyta *	Doravirin†	Lamivudin‡	Tenofovir‡
AUC_{0-24} (µg•klst./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)

*Gefið til kynna sem margfeldismeðaltal (%CV: frávikstuðull)
†Úr þýðisgreiningu á lyfjahörfum (n=54)
‡Úr ítarlegri greiningu á lyfjahvörfum (n=10)
Skammstafanir: AUC=flatarmál undir tíma-þéttniferli; C_{max}=hámarksþéttni; C_{24}=þéttni eftir 24 klst.

Aldraðir

Þótt takmarkaður fjöldi einstaklinga 65 ára og eldri hafi tekið þátt (N=36) er enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum doravirins hjá þeim sem eru a.m.k. 65 ára og þeim sem eru yngri en 65 ára í 1. stigs rannsókn eða á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Lyfjahvörf lamivudins og tenofovirs hafa ekki verið rannsökuð hjá þeim sem eru eldri en 65 ára. Ekki þarf að aðlaga skammta.

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahvörfum doravirins, lamivudins og tenofovirs hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Doravirin
Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahvörfum doravirinsr m.t.t. kynþáttar samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum doravirins hjá heilbrigðum og þeim sem eru sýktir með HIV-1.

Lamivudin
Enginn marktækur munur eða munur sem skiptir máli klínískt er á lyfjahvörfum lamivudins m.t.t. kynþáttar.

Tenofovir disoproxil
Ekki var fullnægjandi fjöldi úr öðrum kynþáttum en hvíta kynþættinum til að hægt væri á viðunandi hátt að ákvarða mun á lyfjahvörfum hjá þessum hópum við gjöf tenofovir disoproxils.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á æxlun
Doravirin
Æxlunarrannsóknir á doravirini til inntöku voru gerðar á rottum og kanínum við útsetningu sem er u.þ.b. 9 föld (rottur) og 8 föld (kanínur) útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta þar sem engin áhrif á fósturvísi/fóstur komu fram (rottur og kanínur) eða á þroska fyrir/eftir fæðingu (rottur). Rannsóknir á ungafullum rottum og kanínum sýndu að doravirin nær til fósturs um fylgju, þar sem plasmaþéttni fósturs er allt að 40 % (kanínur) og 52 % (rottur) af þéttni hjá móður sem sést á 20. degi meðgöngu.

Doravirin skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum eftir inntöku þar sem þéttni í mjólk er u.þ.b. 1,5 föld plasmaþéttni móður.

Lamivudin
Lamivudin hefur ekki vanskapandi áhrif í dýrarannsóknum en vísbendingar voru um aukinn fósturvísisdauða snemma á meðgöngu hjá kanínum við tiltölulega lága altæka útsetningu samanborið við útsetningu hjá fullorðnum. Sambærileg áhrif sáust ekki hjá rottum jafnvel við mjög mikla altæka útsetningu.

Tenofovir disoproxil
Rannsóknir á eiturverkun á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, meðgöngu eða áhrif á fóstur. Samt hefur tenofovir disoproxil minnkað lífvænleika og þyngd hjá afkvæmum í rannsókn á eiturverkunum kringum og eftir fæðingu við skammta sem hafa eiturverkun hjá móður.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Doravirin
Við langtíma krabbameinsrannsóknir á doravirini eftir inntöku hjá músum var ekkert sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa við útsetningu sem samsvarar allt að 6 faldri (mýs) og 7 faldri (rottur) útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Lamivudin
Langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með lamivudini hjá músum og rottum benda ekki til krabbameinsvaldandi áhrifa við útsetningu sem samsvarar allt að 12 faldri (mýs) og 57 faldri (rottur) útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Tenofovir disoproxil
Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eftir inntöku eingöngu hjá rottum og músum gaf til kynna lága tíðni skeifugarnaæxla við óhemju stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli hafi þýðingu hjá mönnum.

Stökkbreytandi áhrif

Doravirin
Doravirin hafði ekki eiturverkun á erfðaefni í röð *in vitro* og *in vivo* prófa.

Lamivudin
Lamivudin hafði stökkbreytandi áhrif í L5178Y greiningu á eitilæxli hjá músum og var litningasundrandi í genagreiningu á frumum þar sem notaðar voru ræktaðar mannaeitilfrumur. Lamivudin hafði ekki stökkbreytandi áhrif í örverugreiningu á stökkbreytandi áhrifum í *in vitro* frumuummyndunargreiningu, í örkjarnaprófi hjá rottum, í genagreiningu á beinmergsprófi hjá rottum og í greiningu á ófyrirséðri DNA nýmyndun í rottulifur.

Tenofovir disoproxil
Tenofovir disoproxil hafði stökkbreytandi áhrif í *in vitro* greiningu á eitilæxli hjá músum og var neikvætt í *in vitro* bakteríugreiningu á stökkbreytandi áhrifum (Ames próf). Í *in vivo* örkjarnaprófi hjá músum var tenofovir disoproxil neikvætt þegar það var gefið karlmúsum.

Skert frjósemi

Doravirin
Engin áhrif komu fram á frjósemi, mökun eða þroska snemma á fósturskeiði þegar doravirin var gefið rottum í skömmtum sem samsvara allt að 7 faldri útsetningu við ráðlagða skammta hjá mönnum.

Lamivudin
Lamivudin hefur ekki áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenmúsum.

Tenofovir disoproxil
Rannsóknir á eiturverkanir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu ekki fram á áhrif á mökun, frjósemi, meðgöngu eða áhrif á fóstur.

Eiturverkun við endurtekna skammta

Doravirin
Gjöf doravirins í dýrarannsóknum á eiturverkunum tengdist ekki eiturverkunum.

Lamivudin
Gjöf lamivudins í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun í stórum skömmtum tengdist ekki alvarlegum eiturverkunum á líffæri. Við stærstu skammta sáust vísbendingar um lítilsháttar áhrif á lifrar- og nýrnastarfsemi stundum ásamt minnkaðri þyngd lifrar. Þau klínísku áhrif sem sáust voru fækkun rauðra blóðkorna og daufkyrningafæð.

Tenofovir disoproxil
Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er meiri eða jöfn klínískri útsetningu og með hugsanlega þýðingu við klíníska notkun voru m.a. breytingar á nýrum og beinum og minnkuð sermisþéttni forfats. Eiturverkun á bein var greind sem beinmeyra (apar) og minnkuð beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullvöxnum rottum og hundum varð við útsetningu sem samsvarar ≥ 5-faldri útsetningu hjá börnum og ungum sjúklingum. Eiturverkun á bein kom fram hjá ungum sýktum öpum við mjög mikla útsetningu eftir lyfjagjöf undir húð (≥ 40 föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna hjá rottum og öpum benda til minnkaðs frásogs fosfats í þörmum sem tengist efninu og hugsanlega afleiddri minnkun á beinþéttni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Croscarmellósi natríum (E468)
Hypromellósi acetat succinat
Magnesium sterat (E470b)
Örkristallaður cellulósi (E460)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Natríum stearyl fumarat

Filmuhúð

Karnaubavax (E903)
Hypromellósi (E464)
Gult járnoxíð (E172)
Laktósa einhýdrat
Titandioxíð (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu glasi og hafið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki á að fjarlægja þurrkefnið. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver askja inniheldur háþéttni polyethylen (HDPE) glas með polypropylen barnaöryggisloki með kísilgelþurrkefni.

Eftirfarandi pakkningar eru fáanlegar:
- 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum
- 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmuhúðaðar töflur
doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovir disoproxil.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypist í heilu lagi.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Delstrigo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

Miði á glasi

1. HEITI LYFS

Delstrigo 100 mg/ 300 mg / 245 mg filmuhúðaðar töflur
doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovir disoproxil.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypist í heilu lagi.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Delstrigo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Delstrigo
3. Hvernig nota á Delstrigo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Delstrigo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Delstrigo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Delstrigo
Delstrigo er notað til meðferðar á HIV sýkingu. Það er í flokki lyfja sem kallast andretróveirulyf.

Delstrigo inniheldur virku efnin:
- Doravirin - bakritahemill sem ekki er núkleósíð (NNRTI)
- Lamivudin – nukleósíðbakritahemill (NRTI)
- Tenofovir disoproxil - nukleósíðbakritahemill (NRTI)

Notkun Delstrigo
Delstrigo er notað við HIV sýkingu hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem eru a.m.k. 35 kg. HIV er veiran sem veldur alnæmi. Þú átt ekki að taka Delstrigo ef læknirinn hefur sagt þér að veiran sem veldur sýkingunni sé ónæm fyrir lyfjunum í Delstrigo.

Verkun Delstrigo
Delstrigo kemur í veg fyrir að HIV myndi fleiri veirur í líkamanum. Það verður til þess að:
- það dregur úr magni HIV í blóðinu (þetta er kallað veirumagn)
- fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast „$CD4^+$ T“ eykst. Þetta getur styrkt ónæmiskerfið. Þetta getur minnkað líkur á ótímabæru dauðsfalli eða sýkingum sem geta komið fram þegar ónæmiskerfið er veiklað.

2. Áður en byrjað er að nota Delstrigo

Ekki má nota Delstrigo
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doravirini, lamivudini eða tenofovir disoproxili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar eftirfarandi lyf:
  - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lyf við krömpum)
  - rifampicin, rifapentin (lyf við berklum)
  - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf notað við þunglyndi og kvíða) eða annað sem inniheldur jurtina
  - mitotan (lyf við krabbameini)

- enzalutamid (lyf við krabbameini í blöðruhálskirtli)
- lumacaftor (lyf við slímseigjusjúkdómi)

Ekki taka Delstrigo ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Delstrigo. Sjá einnig kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Delstrigo“.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Delstrigo er notað.

Alvarleg húðviðbrögð
Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos, í tengslum við meðferð með Delstrigo. Hætta á notkun Delstrigo og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4 í tengslum við þessi alvarlegu húðviðbrögð.

Versnun lifrarbólgu B
Ef þú ert bæði með HIV og lifrarbólgu B sýkingu getur lifrarbólga B versnað ef þú hættir að taka Delstrigo. Nauðsynlegt getur verið að taka blóðpróf hjá þér í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú skalt ræða við lækninn um meðferðina sem þú færð við lifrarbólga B.

Nýtilkomin eða versnandi nýrnavandamál m.a. nýrnabilun
Þetta getur átt við hjá sumum einstaklingum sem taka Delstrigo. Læknirinn tekur blóðpróf og athugar nýrnastarsemi áður en og meðan á meðferð með Delstrigo stendur.

Beinvandamál
Þetta getur átt við hjá sumum einstaklingum sem taka Delstrigo. Beinvandamál geta verið m.a. beinverkur og mjúk bein eða beinþynning (sem getur valdið beinbrotum). Lið- eða vöðvaverkir eða vöðvaslappleiki getur einnig komið fram. Læknirinn getur þurft að gera viðbótarpróf til þess að athuga beinin.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni
Þetta getur komið fram þegar þú byrjar að taka HIV lyf m.a. Delstrigo. Ónæmiskerfið getur styrkst og ráðist gegn sýkingum sem hafa verið duldar í lengri tíma. Láttu lækninn strax vita ef þú færð ný einkenni þegar þú byrjar að nota HIV lyfið.

Sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækninum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Börn og unglingar
Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. Notkun Delstrigo hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Delstrigo
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að önnur lyf geta haft áhrif á verkun Delstrigo og Delstrigo getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Ákveðin lyf má ekki nota samhliða Delstrigo. Sjá upptalninguna í kaflanum „Ekki má nota Delstrigo“.

Talaðu við lækninn áður en þú tekur eftirtalin lyf samhliða Delstrigo vegna þess að læknirinn getur þurft að breyta skammti lyfjanna:
- bosentan (lyf við lungnasjúkdómi)
- dabrafenib (lyf við húðkrabbameini)
- lesinurad (lyf við þvagsýrugigt)
- modafinil (lyf við óhóflegri syfju)
- nafcillin (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum)
- rifabutin (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum t.d. berklum)
- telotristat ethyl (lyf við niðurgangi hjá þeim sem eru með krabbalíkisheilkenni
- thioridazin (lyf við geðsjúkdómum t.d. geðklofa)

Ef læknirinn ákveður að þú eigir að nota þessi lyf ásamt Delstrigo þá ávísar læknirinn 100 mg töflum af doravirin sem á að taka um það bil 12 klst. eftir Delstrigo.

Hugsanlega athugar læknirinn blóðgildi eða fylgist með aukaverkunum ef þú notar eftirfarandi lyf ásamt Delstrigo:
- ledipasvir/sofosbuvir (lyf við lifrarbólgu C)
- sirolimus (lyf notað til þess að hafa stjórn á ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu)
- sofosbuvir/velpatasvir (lyf við lifrarbólgu C)
- tacrolimus (lyf notað til þess að hafa stjórn á ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu)
- lyf (yfirleitt vökvi) sem inniheldur sorbitol og aðra sykuralkóhóla (eins og xylitol, mannitol, lactitol eða maltitol), ef það er tekið reglulega

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð á að leita ráða hjá lækninum um áhættu og ávinning af notkun Delstrigo. Helst á að forðast notkun Delstrigo á meðgöngu vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu og ekki er vitað hvort Delstrigo hafi skaðleg áhrif á fóstur.

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla
Þú skalt gæta varúðar við akstur, hjólreiðar og notkun véla ef þú finnur fyrir þreytu, sundli eða syfju eftir töku lyfsins.

Delstrigo töflur innihalda laktósa
Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn

3. Hvernig nota á Delstrigo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Delstrigo er heildstæð meðferð, ein tafla er tekin til meðferðar á HIV.

Hve mikið á að taka
Ráðlagður skammtur er 1 tafla einu sinni á dag. Ef þú notar ákveðin lyf getur læknirinn þurft að breyta því magni sem tekið er af doravirini. Sjá kaflann „ Notkun annarra lyfja samhliða Delstrigo“ með upptalningu lyfja.

Taka lyfsins
- Töfluna á að gleypa heila (hana má hvorki mylja né tyggja).
- Lyfið má taka með mat eða á milli mála.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Ekki taka meira en ráðlagðan skammt af lyfinu. Ef þú í tekur meira í ógáti skaltu hafa samband við lækninn.

Ef gleymist að taka Delstrigo
- Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti af Delstrigo
- Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. En innan við 12 klst. eru í töku næsta skammts skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma og halda meðferðinni síðan áfram eins og áður.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Delstrigo til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Ef þú ert ekki viss um hvað eigi að gera skaltu tala við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Delstrigo
Ekki verða uppiskroppa með Delstrigo. Þú skalt ná í það sem eftir er á lyfseðlinum eða ræða við lækninn áður en þú hefur klárað Delstrigo.

Ef þú hættir að taka Delstrigo mun læknirinn þurfa að athuga heilsufar þitt oftar og taka blóðpróf reglulega í nokkra mánuði til þess að athuga HIV sýkinguna. Ef þú ert með HIV sýkingu og lifrarbólgu B er sérstaklega mikilvægt að þú hættir ekki að taka Delstrigo án þess að tala við lækninn. Hjá sumum sjúklingum gefa blóðpróf eða einkenni til kynna að lifrarbólgan hafi versnað eftir að töku lamivudins eða tenofovir disoproxils (tvö af þremur virku efnunum í Delstrigo) var hætt. Ef hætt er að taka Delstrigo getur verið að læknirinn ráðleggi þér að byrja aftur á meðferð við lifrarbólgu B. Þá gæti þurft að taka blóðpróf til þess að athuga hvernig lifrin starfar í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með því að meðferð sé hætt þar sem það getur orðið til þess að lifrarbólgan versnar og það getur verið lífshættulegt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækninn.

Hætta á notkun Delstrigo og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver eftirfarandi einkenna: rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið fram stuttu á eftir hita og flensulíkum einkennum (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos). Ekki er hægt að áætla tíðni þessara viðbragða út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:
- óeðlilegir draumar, svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- höfuðverkur, sundl, syfja
- hósti, einkenni frá nefi
- ógleði, niðurgangur, kviðverkur, uppköst, vindgangur
- hárlos, útbrot
- vöðvaeinkenni (verkur, stífleiki)

- þreyta, hiti

Blóðrannsóknir geta einnig sýnt:
- aukin gildi lifrarensíma (ALAT)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:
- martraðir, þunglyndi, kvíði, skapstyggð, rugl, sjálfsvígshugsanir
- einbeitingarerfiðleikar, minnistruflanir, náladofi í höndum og fótum, vöðvastífleiki, lélegur svefn
- háþrýstingur
- hægðatregða, magaóþægindi, þrútinn eða þaninn kviður (uppþemba), meltingartruflanir, linar hægðir, magakrampi, tíðar þarmahreyfingar, brisbólga (veldur kviðverkjum, uppköstum)
- kláði
- liðverkur, niðurbrot á vöðvavef, vöðvaslappleiki
- almennur slappleiki, almenn vanlíðan

Blóðrannsóknir geta einnig sýnt:
- fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð)
- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- fækkun blóðflagna (þér blæðir auðveldlegar en áður)
- minnkað magn fosfats
- minnkað magn kalíums í blóði
- aukið magn kreatíníns í blóði
- aukning lifrarensíma (ASAT)
- aukinn lípasi
- aukinn amýlasi
- minnkað magn hemóglóbíns

Vöðvaverkir, vöðvaslappleiki og minnkuð gildi kalíum eða fosfats í blóði getur verið vegna skemmda í frumum nýrnapíplna.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:
- árásarhneigð, ofskynjanir, erfiðleikar við að aðlagast breytingum, geðsveiflur, svefnganga
- öndunarerfiðleikar, stækkaðir hálskirtlar
- tilfinning um ófullnægjandi hægðalosun
- stækkuð lifur eða fitulifur, gullitun húðar eða augna, kviðverkur vegna bólgu í lifur
- húðbólga vegna ofnæmis, roði á kinnum, nefi, höku og enni, ójöfnur eða bólur í andliti, þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- vöðvaslappleiki, viðkvæm bein (með beinverkjum og stundum beinbrotum)
- nýrnaskemmdir, nýrnasteinar, nýrnabilun, skemmdir á frumum í nýrnapíplum, nýrnaskaði, mikil þvaglát og þorstatilfinning
- verkur í brjósti, kuldatilfinning, verkur, þorsti

Blóðrannsóknir geta einnig sýnt:
- minnkað magn magnesíum
- mjólkursýrublóðsýring (of mikil mjólkursýra í blóðinu)
- aukið magn kreatínkínasa

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum:

Blóðrannsóknir geta einnig sýnt:
- bilun í beinmerg varðandi framleiðslu nýrra rauðra blóðfrumna (rauðkornakímfrumufæð)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Delstrigo

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu á eftir EXP.
- Í glasinu er þurrkefni sem ver töflurnar gegn raka. Hugsanlega eru fleiri en eitt í glasinu. Geymið þurrkefnið í glasinu og ekki fleygja því fyrr en allt lyfið hefur verið tekið.
- Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Delstrigo inniheldur
- Virku innihaldsefnin eru 100 mg af doravirini, 300 mg af lamivudini og 245 mg af tenofovir disoproxili (sem fumarat).
- Önnur innihaldsefni eru croscarmellósi natríum E468, hypromellósi acetat succinat, magnesium stearat E470b, örkristallaður cellulósi E460, vatnsfrí kísilkvoða E551, natríum stearyl fumarat. Töflurnar eru filmuhúðaðar, húðin inniheldur eftirfarandi efni: karnabauvax E903, hypromellósa E464, gult járnoxíð E172, laktósa einhýdrat, titandioxíð E171 og triacetin E1518.

Lýsing á útliti Delstrigo og pakkningastærðir
Delstrigo er gul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, með fyrirtækismerki og 776 á annarri hliðinni og slétt á hinni.

Eftirfarandi pakkningar eru fáanlegar:
- 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum.
- 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar, http://www.lyfjastofnun.is.