

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina, 300 mg di lamivudina (3TC) e 245 mg di tenofovir disoproxil come tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 8,6 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa gialla, di forma ovale, di dimensioni 21,59 mm x 11,30 mm, con impresso il logo dell'azienda e "776" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Delstrigo è indicato per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NNRTI), lamivudina o tenofovir (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Delstrigo è anche indicato per il trattamento di adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir e che hanno manifestato tossicità che preclude l'uso di altri regimi che non contengono tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La dose raccomandata di Delstrigo è di una compressa da 100/300/245 mg da assumere per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

Aggiustamento della dose

Se Delstrigo è co-somministrato con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno. Ciò viene ottenuto aggiungendo una compressa da 100 mg di doravirina (come componente singolo), da assumere a distanza di circa 12 ore dalla dose di Delstrigo (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil,

telotristat etile) non può essere evitata, deve essere assunta una compressa di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di Delstrigo (vedere paragrafo 4.5).

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Delstrigo entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve assumere Delstrigo il prima possibile e proseguire con il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose di Delstrigo per più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma deve assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente.

Popolazioni speciali

Anziani

Sono disponibili dati limitati sull'uso di doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non c'è alcuna evidenza che i pazienti anziani richiedono una dose diversa rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Si consiglia un'attenzione particolare per questa fascia di età, a causa dei cambiamenti correlati all'età stessa, come la diminuita funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Delstrigo in pazienti con clearance della creatinina (CrCl) stimata ≥ 50 mL/min.

Delstrigo non deve essere avviato nei pazienti con CrCl stimata < 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Delstrigo deve essere interrotto se la CrCl stimata diminuisce al di sotto di 50 mL/min (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa è richiesto un aggiustamento dell'intervallo di dose di lamivudina e tenofovir disoproxil che non può essere ottenuto con la compressa di associazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Doravirina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è noto se l'esposizione a doravirina aumenta nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, si raccomanda cautela quando doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil viene somministrato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 12 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg, la sicurezza e l'efficacia di Delstrigo non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Delstrigo deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, con o senza cibo e deglutito intero (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima del citocromo P450 CYP3A, poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di Delstrigo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi medicinali, comprendono, ma non sono limitati a:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina, rifapentina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

- mitotano
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sostituzioni a carico degli NNRTI e uso di doravirina

Doravirina non è stata valutata nei pazienti con fallimento virologico pregresso a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Le mutazioni associate agli NNRTI rilevate allo screening rientravano fra i criteri di esclusione degli studi di Fase 2b/3. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica (vedere paragrafo 5.1). Non vi è evidenza clinica sufficiente a sostenere l'uso di doravirina nei pazienti con infezione da HIV-1 con evidenza di resistenza alla classe degli NNRTI.

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio con regimi contenenti doravirina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/necrosi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi ed essere strettamente monitorati per eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi che indicano tali reazioni, i regimi contenenti doravirina devono essere immediatamente interrotti e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato). Lo stato clinico deve essere strettamente monitorato e deve essere iniziata una terapia adeguata. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come la TEN, con l'uso di regimi contenenti doravirina, in tale paziente il trattamento con regimi contenenti doravirina non deve essere ripreso in nessun momento.

Esacerbazione acuta severa dell'epatite B nei pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV

Tutti i pazienti con HIV-1 devono essere sottoposti a test per la presenza del virus dell'epatite B (HBV) prima di iniziare la terapia antiretrovirale.

Sono state segnalate esacerbazioni acute severe di epatite B (ad es., scompenso epatico e insufficienza epatica) nei pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV e che hanno interrotto il trattamento con lamivudina o tenofovir disoproxil, due dei componenti di Delstrigo. I pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV devono essere tenuti sotto stretta osservazione con un follow-up sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con Delstrigo. Se appropriato, può essere raccomandato l'inizio della terapia per l'epatite B, specialmente nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, poiché l'esacerbazione post-trattamento dell'epatite può portare a scompenso epatico e insufficienza epatica.

Nuova insorgenza o peggioramento di compromissione renale

Con l'uso di tenofovir disoproxil, un componente di Delstrigo, è stata segnalata compromissione renale, inclusi casi di insufficienza renale acuta e sindrome di Fanconi (lesione tubulare renale con ipofosfatemia severa).

Delstrigo deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (ad es., dosi elevate o uso di più farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) (vedere paragrafo 4.5). Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta dopo l'inizio del trattamento con dosi elevate di FANS o uso di più FANS nei pazienti con infezione da HIV con fattori di rischio di disfunzione renale che sembravano stabili in tenofovir disoproxil. Per alcuni pazienti sono stati necessari ospedalizzazione e terapia renale sostitutiva. Se necessario, nei pazienti a rischio di disfunzione renale devono essere prese in considerazione alternative ai FANS.

Dolore osseo persistente o in peggioramento, dolore agli arti, fratture e/o dolore o debolezza muscolare possono essere manifestazioni di tubulopatia renale prossimale e nei pazienti a rischio deve essere sollecitata una valutazione della funzione renale.

Si raccomanda di misurare la CrCl stimata in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia in modo clinicamente appropriato durante la terapia con Delstrigo. Nei pazienti a rischio di disfunzione renale, inclusi i pazienti con precedenti esperienze di eventi renali durante l'assunzione di adefovir dipivoxil, si raccomanda di valutare la CrCl stimata, il fosforo sierico, il glucosio nelle urine e la proteinuria, prima di iniziare la terapia con Delstrigo e deve essere valutato un monitoraggio più frequente della funzione renale in modo appropriato alla condizione medica del paziente durante la terapia con Delstrigo.

Lamivudina e tenofovir disoproxil sono principalmente escreti a livello renale. Delstrigo deve essere interrotto se la CrCl stimata diminuisce al di sotto di 50 mL/min, poiché l'aggiustamento dell'intervallo di dose richiesto per lamivudina e tenofovir disoproxil, non può essere ottenuto con la compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 4.2).

Perdita del tessuto osseo e difetti della mineralizzazione

Densità minerale ossea

Negli studi clinici su adulti con infezione da HIV-1, tenofovir disoproxil era associato a diminuzioni leggermente maggiori della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) e aumenti dei marcatori biochimici del metabolismo osseo, suggerendo un aumento del turnover osseo, rispetto ai comparatori. Nei soggetti trattati con tenofovir disoproxil anche i livelli sierici dell'ormone paratiroideo e i livelli di Vitamina D 1,25 erano più alti. In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi potenziato.

Le anomalie delle ossa (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale.

Non sono noti gli effetti delle modifiche associate a tenofovir disoproxil nella BMD e nei marcatori biochimici sulla salute dell'osso a lungo termine e il rischio di fratture future. La valutazione della BMD deve essere presa in considerazione per i pazienti adulti con infezione da HIV-1 che hanno un'anamnesi di frattura ossea patologica o altri fattori di rischio per l'osteoporosi o la perdita di tessuto osseo. Sebbene non sia stato studiato l'effetto dell'integrazione con calcio e Vitamina D, tale integrazione può risultare benefica in tutti i pazienti. Se si sospettano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto adeguato.

Difetti della mineralizzazione

In concomitanza all'uso di tenofovir disoproxil, sono stati segnalati casi di osteomalacia associata a tubulopatia renale prossimale, che si è manifestata come dolore osseo o dolore agli arti e che può contribuire a fratture. Nei casi di tubulopatia renale prossimale sono stati segnalati anche artralgia e dolore o debolezza muscolare. Durante la somministrazione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil, devono essere prese in considerazione l'ipofosfatemia e l'osteomalacia secondaria alla tubulopatia renale prossimale, nei pazienti a rischio di disfunzione renale che si manifesta con sintomi persistenti o in peggioramento a livello delle ossa o dei muscoli (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con altri medicinali antivirali

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti lamivudina, o con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil, o tenofovir alafenamide, o con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.5). Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato con doravirina a meno che non sia necessario per l'aggiustamento della dose (ad es., con rifabutina) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso con induttori del CYP3A

Si deve prestare attenzione quando doravirina viene prescritta con medicinali che possono ridurne l'esposizione (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione è stata segnalata una sindrome da riattivazione immunitaria. Durante la fase iniziale della terapia antiretrovirale di combinazione, i pazienti, il cui sistema immunitario è responsivo, possono sviluppare una risposta infiammatoria a infezioni opportunistiche indolenti o residue (come l'infezione da *Mycobacterium avium*, il citomegalovirus, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tubercolosi), che possono richiedere una valutazione e un trattamento ulteriori.

Nel contesto della riattivazione immunitaria sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves, l'epatite autoimmune, la polmiosite e la sindrome di Guillain-Barré); tuttavia, il tempo di insorgenza è più variabile e l'esordio può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Lattosio

Delstrigo contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Delstrigo è un regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1; pertanto, Delstrigo non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Non sono fornite informazioni riguardanti potenziali interazioni con altri medicinali antiretrovirali.

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Delstrigo contiene doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi principi attivi singolarmente, può verificarsi con Delstrigo ed è descritta nella Tabella 1.

Effetti di altri medicinali su doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil

Doravirina

Doravirina è metabolizzata principalmente dal CYP3A e i medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono influenzare la clearance di doravirina (vedere paragrafo 5.2).

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non devono essere somministrati in concomitanza con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La co-somministrazione con l'induttore moderato del CYP3A rifabutina riduceva le concentrazioni di doravirina (vedere Tabella 1). Quando Delstrigo viene somministrato in concomitanza con rifabutina, deve essere somministrata una dose di doravirina da 100 mg al giorno circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, deve essere somministrata una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil e medicinali inibitori del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doravirina. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando doravirina viene somministrata in concomitanza con inibitori del CYP3A.

Lamivudina

Poiché lamivudina viene eliminata principalmente dai reni attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (vedere paragrafo 5.2), la co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni sieriche di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Poiché tenofovir viene eliminato principalmente dai reni attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (vedere paragrafo 5.2), la co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva tramite OAT1, OAT3 o MRP4 può aumentare le concentrazioni sieriche di tenofovir.

A causa del componente tenofovir disoproxil presente nell'associazione doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, l'uso del medicinale deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di un medicinale nefrotossico. Alcuni esempi comprendono, ma non sono limitati a: aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosidi (ad es., gentamicina) e dosi elevate di FANS o più FANS (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil su altri medicinali

Doravirina

È improbabile che doravirina alla dose di 100 mg una volta al giorno produca un effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni plasmatiche dei medicinali il cui assorbimento e/o la cui eliminazione dipendono da proteine di trasporto o che vengono metabolizzati da enzimi del CYP.

Tuttavia, la co-somministrazione di doravirina e il substrato sensibile del CYP3A midazolam ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 18 %, suggerendo che doravirina può essere un debole induttore del CYP3A. Pertanto, si deve prestare attenzione quando doravirina viene somministrata in concomitanza con medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A che hanno anche una ristretta finestra terapeutica (ad es., tacrolimus e sirolimus).

Lamivudina

Lamivudina non inibisce o induce enzimi del CYP.

Tenofovir

Sulla base dei risultati degli esperimenti *in vitro* e della via di eliminazione conosciuta per tenofovir, il potenziale di interazioni mediate dal CYP che coinvolgono tenofovir con altri medicinali, è basso.

Tabella delle interazioni

La Tabella 1 mostra le interazioni stabilite e altre interazioni potenziali con i singoli componenti di Delstrigo, ma l'elenco non è completo (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione è indicata come “↓” e nessuna variazione è indicata come “↔”). Per le interazioni potenziali tra medicinali e tenofovir disoproxil o lamivudina, (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di Delstrigo e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Medicinali che riducono l'acidità		
antiacido (idrossido di alluminio e di magnesio in sospensione orale) (20 mL SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
pantoprazolo (40 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
omeprazolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina		
lisinopril	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ lisinopril	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antiandrogeni		
enzalutamide	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antibiotici		
nafcillina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Anticonvulsivanti		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antidiabetici		
metformina (1 000 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antidiarroici		
telostristat etile	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Agenti antigottosi e uricosurici		
lesinurad	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Antimicobatterici		
<p>rifampicina in dose singola (600 mg SD, doravirina 100 mg SD)</p> <p>rifampicina in dose multipla (600 mg QD, doravirina 100 mg SD)</p>	<p>↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)</p> <p>↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
rifapentina	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
rifabutina (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	<p>↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Se doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil viene co-somministrata con rifabutina, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p>
Antineoplastici		
mitotano	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
Antipsicotici		
tioridazina	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil</p>
Agenti antifungini azolici		
ketoconazolo (400 mg QD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inibizione del CYP3A)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
fluconazolo itraconazolo posaconazolo voriconazolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Calcioantagonisti		
diltiazem verapamil	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Trattamento della fibrosi cistica		
lumacaftor	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antagonisti del recettore per l'endotelina		
bosentan	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Agenti antivirali per l'epatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirina 100 mg QD)	↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inibizione del CYP3A) ↔ 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Effetto atteso: ↑ tenofovir</p>	I pazienti che ricevono doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in concomitanza con ledipasvir/sofosbuvir devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina ↑ tenofovir</p>	I pazienti che ricevono doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in concomitanza con sofosbuvir/velpatasvir devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil.
sofosbuvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
daclatasvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir +/-ritonavir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A da parte di ritonavir)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
dasabuvir	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
glecaprevir, pibrentasvir	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ribavirina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Integratori a base di erbe		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Agenti antivirali per HIV		
tenofovir disoproxil (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88-1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudina 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Immunosoppressori		
tacrolimus sirolimus	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzione del CYP3A)	Monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus poiché può essere necessario l'aggiustamento della dose di questi agenti.
Inibitori della chinasi		
dabrafenib	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Varie		
sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudina	soluzione orale di lamivudina 300 mg in dose singola lamivudina AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali contenenti sorbitolo o altri polialcoli ad azione osmotica (ad es., xilitolo, mannitolo, lattitolo, maltitolo). Quando la co-somministrazione cronica non può essere evitata, considerare un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1.
Analgesici oppioidi		
metadone (20-200 mg QD in dose personalizzata, doravirina 100 mg QD)	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadone AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadone AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
buprenorfina naloxone	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ buprenorfina ↔ naloxone	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Contraccettivi orali		
0,03 mg etinilestradiolo/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirina 100 mg QD	↔ etinilestradiolo 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
norgestimato/etinilestradiolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ norgestimato/etinilestradiolo	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Psicostimolanti		
modafinil	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Sedativi/ipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirina 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Statine		
atorvastatina (20 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
rosuvastatina simvastatina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ rosuvastatina ↔ simvastatina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione IC = intervallo di confidenza; SD = dose singola; QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno *AUC _{0-∞} per dose singola, AUC ₀₋₂₄ per una volta al giorno.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di doravirina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 3 000 gravidanze esposte dal primo trimestre) che assumono il singolo principio attivo lamivudina in associazione ad altri antiretrovirali, indica che non causa tossicità malformativa. Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1 000 gravidanze esposte) indica che tenofovir disoproxil non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Registro delle gravidanze con antiretrovirali

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti esposte a medicinali antiretrovirali in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Gli studi con doravirina sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi con tenofovir disoproxil sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tenofovir disoproxil di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi con lamivudina sugli animali hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli, ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato mostrato che nell'uomo si verifica il trasferimento di lamivudina attraverso la placenta. Lamivudina può inibire la replicazione del DNA cellulare (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Delstrigo durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se doravirina sia escreta nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di doravirina nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lamivudina è stata identificata in neonati/lattanti allattati al seno di donne trattate. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio trattate per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno delle madri trattate per l'HIV sono molto basse (< 4% delle concentrazioni sieriche materne) e diminuiscono progressivamente fino a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono 24 settimane di età. Non sono disponibili dati sulla sicurezza di lamivudina quando somministrata in bambini di età inferiore a tre mesi.

Tenofovir viene escreto nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di tenofovir nei neonati/lattanti.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di Delstrigo sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di doravirina, lamivudina o tenofovir disoproxil sulla fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Delstrigo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati stanchezza, capogiro e sonnolenza durante il trattamento con Delstrigo (vedere paragrafo 4.8). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione ai fini della valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nella Fase 3 degli studi clinici con doravirina più 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTI), sono state nausea (4 %) e cefalea (3 %).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Dagli studi clinici di Fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT e DRIVE AHEAD) e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, le reazioni avverse con doravirina più 2 NRTI, sono di seguito elencate, sulla base della classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Raro	esantema pustoloso
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Molto raro	aplasia specifica della serie rossa*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	ipofosfatemia, ipokaliemia*
Raro	ipomagnesiemia, acidosi lattica*
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anormali, insonnia ¹
Non comune	incubo, depressione ² , ansia ³ , irritabilità, stato confusionale, idea suicida
Raro	aggressione, allucinazione, disturbo dell'adattamento, umore alterato, sonnambulismo
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea, capogiro, sonnolenza
Non comune	alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, parestesia, ipertonica, sonno di cattiva qualità
Molto raro	neuropatia periferica (o parestesia)*
Patologie vascolari	
Non comune	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	tosse*, sintomi nasali*
Raro	dispnea, ipertrofia delle tonsille
Patologie gastrointestinali	

Frequenza	Reazioni avverse
Comune	nausea, diarrea, dolore addominale ⁴ , vomito, flatulenza
Non comune	stipsi, fastidio addominale ⁵ , distensione dell'addome, dispepsia, feci molli ⁶ , disturbo della motilità gastrointestinale ⁷ , pancreatite*
Raro	tenesmo rettale
Patologie epatobiliari	
Raro	steatosi epatica*, epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	alopecia*, eruzione cutanea ⁸
Non comune	prurito
Raro	dermatite allergica, rosacea, angioedema*
Non nota	necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	patologie muscolari*
Non comune	mialgia, artralgia, rabdomiolisi* [†] , debolezza muscolare* [†]
Raro	dolore muscoloscheletrico, osteomalacia (che si manifesta come dolore osseo e che raramente contribuisce alle fratture)*, miopatia*
Patologie renali e urinarie	
Non comune	creatinina aumentata*, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)*
Raro	lesione renale acuta, patologia renale, calcolo urinario, nefrolitiasi, insufficienza renale acuta*, insufficienza renale*, necrosi tubulare acuta*, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta)*, diabete insipido nefrogenico*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	stanchezza, febbre*
Non comune	astenia, malessere
Raro	dolore toracico, brividi, dolore, sete
Esami diagnostici	
Comune	alanina aminotransferasi aumentata ⁹
Non comune	aspartato aminotransferasi aumentata, lipasi aumentata, amilasi aumentata, emoglobina diminuita
Raro	creatinin fosfochinasi ematica aumentata
<p>*Dalla Fase 3 degli studi clinici (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), tale reazione avversa non è stata identificata come reazione avversa associata a doravirina, ma è inclusa in questa tabella come reazione avversa sulla base del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di 3TC e/o TDF. È utilizzata la classe di frequenza più alta riportata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di 3TC o TDF.</p> <p>[†]Tale reazione avversa può manifestarsi quale conseguenza della tubulopatia renale prossimale. In assenza di questa condizione, si ritiene che non sia causalmente associata a tenofovir disoproxil.</p> <p>¹insonnia include: insonnia, insonnia iniziale e disturbo del sonno.</p> <p>²depressione include: depressione, umore depresso, depressione maggiore e disturbo depressivo persistente.</p> <p>³ansia include: ansia e disturbo d'ansia generalizzata.</p> <p>⁴dolore addominale include: dolore addominale e dolore addominale superiore.</p> <p>⁵fastidio addominale include: fastidio addominale e fastidio epigastrico.</p> <p>⁶feci molli include: feci molli e feci anormali.</p> <p>⁷disturbo della motilità gastrointestinale include: disturbo della motilità gastrointestinale e defecazioni frequenti.</p> <p>⁸eruzione cutanea include: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e orticarioide.</p> <p>⁹alanina aminotransferasi aumentata include: alanina aminotransferasi aumentata e traumatismo epatocellulare.</p>	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Acidosi lattica

Sono stati segnalati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in associazione ad altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo contemporaneamente medicinali noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica severa durante il trattamento con tenofovir disoproxil, compresi esiti fatali.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), come la necrolisi epidermica tossica (TEN), associate a regimi di trattamento contenenti doravirina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)), in aperto, è stata valutata la sicurezza di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fino alla 48^a settimana, su 45 pazienti pediatrici, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con infezione da HIV-1, con soppressione virologica o *naïve* al trattamento. Il profilo di sicurezza nei soggetti pediatrici è stato simile a quello negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione indesiderata sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Doravirina

Non sono disponibili informazioni sui potenziali segni e sintomi acuti di sovradosaggio con doravirina.

Lamivudina

Poiché una quantità minima di lamivudina viene eliminata tramite emodialisi (4 ore), dialisi peritoneale ambulatoriale continua e dialisi peritoneale automatizzata, non è noto se l'emodialisi continua fornisca un beneficio clinico in caso di sovradosaggio di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil viene efficacemente eliminato tramite emodialisi con un coefficiente di estrazione di circa 54 %. A seguito di una singola dose di 245 mg di tenofovir disoproxil, nel corso di una seduta di emodialisi di 4 ore è stato eliminato circa il 10 % della dose di tenofovir somministrata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, codice ATC: J05AR24

Meccanismo d'azione

Doravirina

Doravirina è un piridinone con funzione di inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (*Reverse Transcriptase*, RT) dell'HIV-1 che inibisce la replicazione del virus mediante inibizione non competitiva della RT virale. Doravirina non inibisce le DNA polimerasi umane α e β cellulari e γ mitocondriale.

Lamivudina

Lamivudina è un analogo nucleosidico. A livello intracellulare, lamivudina è fosforilata al suo metabolita attivo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). Il principale meccanismo d'azione di 3TC-TP è l'inibizione della RT mediante l'interruzione della catena del DNA dopo l'incorporazione dell'analogo nucleotidico.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil è un analogo nucleosidico aciclico fosfonato diestere dell'adenosina monofosfato. Tenofovir disoproxil richiede l'idrolisi iniziale del diestere per la conversione in tenofovir e successive fosforilazioni da parte di enzimi cellulari per formare tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce l'attività della RT dell'HIV-1 competendo con il substrato naturale deossadenosina 5'-trifosfato e, dopo l'incorporazione nel DNA, mediante l'interruzione della catena del DNA. Tenofovir difosfato è un debole inibitore delle DNA polimerasi α , β dei mammiferi e γ mitocondriale.

Attività antivirale in coltura cellulare

Doravirina

Doravirina ha dimostrato un valore EC_{50} di $12,0 \pm 4,4$ nM contro ceppi di laboratorio HIV-1 wild-type quando testata in presenza del 100 % di siero umano normale, utilizzando cellule reporter MT4-GFP. Doravirina ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati primari di HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valori di EC_{50} compresi tra 1,2 nM e 10,0 nM. L'attività antivirale di doravirina non è stata antagonista quando associata a lamivudina e tenofovir disoproxil.

Lamivudina

L'attività antivirale di lamivudina nei confronti dell'HIV-1 è stata valutata in un numero di linee cellulari che includevano monociti e cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC), utilizzando saggi di sensibilità standard. I valori di EC_{50} erano compresi nell'intervallo da 0,003 a 15 μ M (1 μ M = 0,23 μ g/mL). I valori mediani di EC_{50} di lamivudina erano 60 nM (intervallo: da 20 a 70 nM), 35 nM (intervallo: da 30 a 40 nM), 30 nM (intervallo: da 20 a 90 nM), 20 nM (intervallo: da 3 a 40 nM), 30 nM (intervallo: da 1 a 60 nM), 30 nM (intervallo: da 20 a 70 nM), 30 nM (intervallo: da 3 a 70 nM) e 30 nM (intervallo: da 20 a 90 nM) nei confronti dei gruppi HIV-1 A-G e virus del gruppo O (n = 3 eccetto n = 2 per gruppo B), rispettivamente. La ribavirina (50 μ M) utilizzata nel trattamento dell'infezione cronica da HCV ha ridotto di 3,5 volte l'attività anti-HIV-1 di lamivudina nelle cellule MT-4.

Tenofovir disoproxil

L'attività antivirale di tenofovir nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio dell'HIV-1 è stata valutata in linee cellulari T linfoblastoidi, cellule primarie monociti/macrofagi e linfociti del sangue periferico. I valori di EC_{50} di tenofovir erano compresi nell'intervallo 0,04-8,5 μ M. Tenofovir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare contro i gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F, G e O (i valori di EC_{50} erano compresi tra 0,5 e 2,2 μ M).

Resistenza

In coltura cellulare

Doravirina

Sono stati selezionati ceppi resistenti a doravirina in coltura cellulare a partire da HIV-1 wild-type di varie origini e vari sottotipi, nonché da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni di aminoacidi emerse, osservate nella RT, includevano: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. Le sostituzioni V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F hanno provocato riduzioni della sensibilità a doravirina da 3,4 a 70 volte. Y318F in associazione a V106A, V106M, V108I o F227C ha provocato maggiori riduzioni della sensibilità a doravirina rispetto a Y318F da solo, che ha provocato una riduzione della sensibilità a doravirina di 10 volte. Nello studio *in vitro* non sono state selezionate mutazioni comuni di resistenza agli NNRTI (K103N, Y181C). La V106A (con un *fold change* di circa 19) si è manifestata come sostituzione iniziale nel sottotipo B del virus, e la V106A o M nel sottotipo A e C del virus. Successivamente sono emerse le sostituzioni F227(L/C/V) o L234I in aggiunta alla sostituzione V106 (doppi mutanti con un *fold change* > 100).

Lamivudina

Sono state selezionate le varianti di HIV-1 resistenti a lamivudina in coltura cellulare e in soggetti trattati con lamivudina. L'analisi genotipica ha mostrato che la resistenza era dovuta a una sostituzione di aminoacidi specifica nella RT dell'HIV-1 a livello del codone 184 causando la trasformazione della metionina in isoleucina o valina (M184V/I).

Tenofovir disoproxil

Gli isolati di HIV-1 selezionati da tenofovir hanno espresso una sostituzione K65R nella RT dell'HIV-1 e hanno mostrato una riduzione di 2-4 volte della sensibilità a tenofovir. In aggiunta, una sostituzione K70E nella RT dell'HIV-1 è stata selezionata da tenofovir e determina una ridotta sensibilità a basso livello di abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir.

Negli studi clinici

Soggetti adulti naïve al trattamento

Doravirina

Gli studi di Fase 3, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, includevano pazienti non trattati in precedenza (n = 747) in cui le seguenti sostituzioni degli NNRTI erano parte dei criteri di esclusione: 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.

La resistenza *de novo*, di seguito riportata, è stata osservata nel sottogruppo per l'analisi di resistenza (soggetti con HIV-1 RNA superiore a 400 copie/mL al fallimento virologico o all'interruzione precoce dello studio e con dati sulla resistenza).

Tabella 3: Sviluppo della resistenza fino alla 96^a settimana nella popolazione in studio secondo l'analisi del protocollo definito al fallimento virologico + all'interruzione precoce

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotipo effettuato con successo, n	15	18	32	33
Resistenza genotipica a				
DOR o controllo (DRV o EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Struttura NRTI	2**	0	6	5
M184I/V da solo	2	0	4	4
K65R da solo	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI nel braccio DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); NRTI nel braccio DRV+r: FTC/TDF (335) o ABC/3TC (48) **I soggetti hanno ricevuto FTC/TDF ABC = abacavir; FTC = emtricitabina; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Le sostituzioni di resistenza associate a doravirina emerse nella RT includevano una o più delle seguenti: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

Soggetti adulti con soppressione virologica

Lo studio DRIVE-SHIFT ha incluso pazienti con soppressione virologica (N = 670) senza anamnesi di fallimento del trattamento (vedere paragrafo, "Esperienza clinica"). Un'assenza documentata di resistenza genotipica (prima di iniziare la prima terapia) a doravirina, lamivudina e tenofovir è stata parte dei criteri di inclusione per i pazienti che passavano da un regime a base di PI o INI. Le sostituzioni NNRTI di esclusione sono state quelle sopra elencate (studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD), ad eccezione delle sostituzioni RT K103N, G190A e Y181C (accettate nello studio DRIVE-SHIFT). La documentazione dell'analisi genotipica della resistenza pretrattamento non è stata richiesta per i pazienti che passavano da un regime a base di NNRTI.

Nello studio clinico DRIVE-SHIFT, nessun soggetto ha sviluppato resistenza genotipica o fenotipica a DOR, 3TC o TDF durante le 48 settimane iniziali (passaggio immediato, N = 447) o le 24 settimane (passaggio ritardato, N = 209) di trattamento con Delstrigo. Un soggetto ha sviluppato la mutazione RT M184M/I e resistenza fenotipica a 3TC e FTC durante il trattamento con il regime al basale. Nessuno dei 24 soggetti (11 nel gruppo di passaggio immediato, 13 nel gruppo di passaggio ritardato) con mutazioni NNRTI al basale (RT K103N, G190A o Y181C) ha presentato fallimento virologico fino alla 48^a settimana o al momento dell'interruzione del trattamento.

Soggetti pediatrici

Nello studio clinico IMPAACT 2014 (Protocollo 027), nessun soggetto con soppressione virologica, al basale, ha soddisfatto i criteri per l'analisi di resistenza. Per lo sviluppo di resistenza è stato valutato un soggetto *naïve* al trattamento che ha soddisfatto i criteri di fallimento virologico stabiliti dal protocollo (definiti come 2 risultati consecutivi del test HIV-1 RNA plasmatico ≥ 200 copie/mL alla 24^a settimana o dopo la 24^a settimana); non è stata rilevata alcuna comparsa di resistenza genotipica o fenotipica a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Resistenza crociata

Non è stata dimostrata alcuna resistenza crociata significativa tra varianti dell'HIV-1 resistenti a doravirina e lamivudina/emtricitabina o tenofovir oppure tra varianti resistenti a lamivudina o tenofovir e doravirina.

Doravirina

Doravirina è stata valutata in un numero limitato di pazienti con resistenza agli NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); alla 48^a settimana tutti i pazienti presentavano una soppressione virologica < 40 copie/mL. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica.

I ceppi di laboratorio dell'HIV-1 che ospitano le comuni mutazioni associate a NNRTI K103N, Y181C o le sostituzioni K103N/Y181C nella RT presentano una riduzione della sensibilità a doravirina di 3 volte inferiore rispetto al virus wild-type, quando valutati in presenza del 100 % di siero normale umano. Negli studi *in vitro* doravirina è stata in grado di sopprimere le seguenti sostituzioni associate agli NNRTI: K103N, Y181C e G190A a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Un gruppo di 96 diversi isolati clinici contenenti mutazioni associate agli NNRTI è stato valutato per la sensibilità a doravirina in presenza del 10 % di siero bovino fetale. Gli isolati clinici che contengono la sostituzione Y188L o le sostituzioni V106 in associazione a A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F hanno evidenziato una ridotta sensibilità a doravirina di 100 volte superiore. Le altre sostituzioni hanno determinato un *fold change* pari a 5-10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Non è nota la rilevanza clinica di una riduzione della sensibilità di 5-10 volte.

Le sostituzioni associate alla resistenza a doravirina emerse durante il trattamento possono conferire resistenza crociata a efavirenz, rilpivirina, nevirapina ed etravirina. Degli 8 soggetti che hanno sviluppato livelli elevati di resistenza a doravirina negli studi registrativi, 6 soggetti hanno sviluppato resistenza fenotipica a EFV e nevirapina, 3 soggetti a rilpivirina e 3 soggetti hanno sviluppato resistenza parziale a etravirina sulla base del test *Monogram Phenosense*.

Lamivudina

È stata osservata resistenza crociata tra gli NRTI. La sostituzione di resistenza a lamivudina M184I/V conferisce resistenza a emtricitabina. I mutanti dell'HIV-1 resistenti a lamivudina hanno presentato anche resistenza crociata a didanosina (ddI). In alcuni soggetti trattati con zidovudina in aggiunta a didanosina, sono emersi isolati resistenti a più inibitori della RT, compresa lamivudina.

Tenofovir disoproxil

È stata osservata resistenza crociata tra gli NRTI. La sostituzione K65R nella RT dell'HIV-1 selezionata da tenofovir è stata anche selezionata in alcuni pazienti con infezione da HIV-1 trattati con abacavir o didanosina. Gli isolati di HIV-1 con la sostituzione K65R hanno anche mostrato una ridotta sensibilità a emtricitabina e lamivudina. Pertanto, la resistenza crociata tra questi NRTI può verificarsi nei pazienti il cui virus ospita la sostituzione K65R. La sostituzione K70E clinicamente selezionata da tenofovir disoproxil determina una ridotta sensibilità ad abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina e tenofovir. Isolati di HIV-1 provenienti da pazienti (n = 20) il cui HIV-1 esprimeva una media di 3 sostituzioni di aminoacidi della RT associate a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) hanno mostrato una riduzione di 3,1 volte della sensibilità a tenofovir. I soggetti il cui virus esprimeva una sostituzione della RT L74V senza sostituzioni associate alla resistenza a zidovudina (n = 8) hanno sviluppato una risposta ridotta a tenofovir disoproxil. Sono disponibili dati limitati per i pazienti il cui virus esprimeva una sostituzione Y115F (n = 3), sostituzione Q151M (n = 2) o inserzione T69 (n = 4) nella RT dell'HIV-1; tutti hanno sviluppato una risposta ridotta negli studi clinici.

Esperienza clinica

Soggetti adulti naïve al trattamento

L'efficacia di doravirina si basa sull'analisi dei dati raccolti nell'arco di 96 settimane in due studi clinici di Fase 3, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con controllo attivo (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) in soggetti con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento antiretrovirale (n = 1 494). Per le sostituzioni associate agli NNRTI che erano parte dei criteri di esclusione, fare riferimento al paragrafo "Resistenza".

Nello studio DRIVE-FORWARD, 766 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina 100 mg o darunavir + ritonavir 800+100 mg una volta al giorno, ciascuno in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selezionati dallo sperimentatore. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 33 anni (intervallo 18-69 anni), l'86 % aveva una conta di cellule T CD4⁺ > 200 cellule/mm³, l'84 % era di sesso maschile, il 27 % era di razza non bianca, il 4 % aveva co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, il 10 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 20 % aveva HIV-1 RNA superiore a 100 000 copie/mL, il 13 % era trattato con ABC/3TC e l'87 % era trattato con FTC/TDF; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nello studio DRIVE-AHEAD, 728 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oppure efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) una volta al giorno. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 31 anni (intervallo 18-70 anni), l'85 % era di sesso maschile, il 52 % era di razza non bianca, il 3 % aveva co-infezione da epatite B o C, il 14 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 21 % aveva HIV-1 RNA > 100 000 copie/mL e il 12 % aveva una conta di cellule T CD4⁺ < 200 cellule/mm³; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati degli studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD alla 48^a e 96^a settimana. I regimi a base di doravirina hanno dimostrato un'efficacia coerente tra fattori demografici e prognostici al basale.

Tabella 4: Risposta di efficacia (< 40 copie/mL, approccio *Snapshot*) negli studi registrativi

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48 ^a settimana	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (IC 95 %)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96 ^a settimana*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differenza (IC 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Risultato alla 48^a settimana (< 40 copie/mL) per fattori, al basale				
HIV-1 RNA copie/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 %)
Conta CD4, cellule/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 %)
Terapia di base con gli NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Sottotipo virale				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Variazione media di CD4 rispetto al basale				
48 ^a settimana	193	186	198	188
96 ^a settimana	224	207	238	223

*Per la 96^a settimana, alcuni soggetti con HIV-1 RNA mancante sono stati esclusi dall'analisi.

Soggetti adulti con soppressione virologica

L'efficacia del passaggio da un regime al basale costituito da due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in associazione a un PI potenziato con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenziato con cobicistat, o un NNRTI a Delstrigo è stata valutata in uno studio randomizzato, in aperto (DRIVE-SHIFT), in adulti con infezione da HIV-1 e con soppressione virologica. I soggetti devono aver avuto soppressione virologica (HIV-1 RNA < 40 copie/mL) nel loro regime al basale per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio, senza anamnesi di fallimento virologico e assenza documentata di sostituzioni RT che conferiscono resistenza a doravirina, lamivudina e tenofovir (vedere paragrafo "Resistenza"). I soggetti sono stati randomizzati al passaggio a Delstrigo al basale [N = 447, *Immediate Switch Group* (ISG)], o a rimanere nel loro regime al basale fino alla 24^a settimana, a questo punto sono passati a Delstrigo [N = 223, *Delayed Switch Group* (DSG)]. Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 43 anni, il 16 % era di sesso femminile e il 24 % era di razza non bianca.

Nello studio DRIVE-SHIFT un passaggio immediato a Delstrigo alla 48^a settimana è stato dimostrato non inferiore rispetto al proseguimento del regime al basale alla 24^a settimana, come valutato dalla percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL. I risultati del trattamento sono mostrati nella Tabella 5. Nel confronto alla 24^a settimana dello studio sono stati osservati risultati coerenti in ciascun gruppo di trattamento.

Tabella 5: Risposta di efficacia (approccio *Snapshot*) nello studio DRIVE-SHIFT

Risultato	Delstrigo una volta al giorno ISG 48^a settimana N = 447	Regime al basale DSG 24^a settimana N = 223
HIV-1 RNA < 40 copie/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per regime al basale ricevuto		
PI potenziato con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenziato con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per conta di cellule T CD4⁺ al basale (cellule/mm³)		
< 200 cellule/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellule/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL[†]	3 %	4 %
Nessun dato virologico entro la finestra temporale	8 %	3 %
Studio interrotto a causa di evento avverso (EA) o decesso [‡]	3 %	0
Studio interrotto per altre ragioni [§]	4 %	3 %
Nello studio ma dati mancanti nella finestra	0	0
<p>*L'IC 95 % per la differenza di trattamento è stato calcolato usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati.</p> <p>[†]Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento dello studio o lo studio prima della 48^a settimana per l'ISG o prima della 24^a settimana per il DSG per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL nella finestra della 48^a settimana per l'ISG e nella finestra della 24^a settimana per il DSG.</p> <p>[‡]Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso (EA) o decesso se questo non ha determinato nessun dato virologico nel trattamento durante la finestra specificata.</p> <p>[§]Altre ragioni comprendono: perdita di follow-up, non conformità con il trattamento dello studio, decisione del medico, deviazione dal protocollo, rinuncia del soggetto.</p> <p>Regime al basale = PI potenziato con ritonavir o cobicistat (specificatamente atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenziato con cobicistat o NNRTI (specificatamente efavirenz, nevirapina o rilpivirina), ciascuno somministrato con due NRTI.</p>		

Interruzione a causa di eventi avversi

Nello studio DRIVE-AHEAD, è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti che ha interrotto il trattamento per un evento avverso entro la 48^a settimana nel gruppo Delstrigo (3,0 %) rispetto al gruppo di trattamento EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di DOR/3TC/TDF è stata valutata in uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, su pazienti pediatriche con infezione da HIV-1 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)).

Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17), il 58 % erano di sesso femminile, il 78 % erano asiatici e il 22 % erano neri e la conta mediana delle cellule T CD4⁺ era di 713 cellule/mm³ (intervallo: da 84 a 1 397). Dopo il passaggio a DOR/3TC/TDF, alla 24^a settimana il 95 % (41/43) dei soggetti con soppressione virologica ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL), mentre alla 48^a settimana il 93 % (40/43) ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Delstrigo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1). Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione monodose di una compressa di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in soggetti sani (N = 24) a digiuno, ha fornito esposizioni comparabili di doravirina, lamivudina e tenofovir alla somministrazione di compresse di doravirina (100 mg) più compresse di lamivudina (300 mg) più compresse di tenofovir disoproxil (245 mg). La somministrazione di una singola compressa di Delstrigo con un pasto ricco di grassi in soggetti sani ha determinato un aumento del 26 % della C₂₄ di doravirina, mentre l'AUC e la C_{max} non sono state influenzate in modo significativo. La C_{max} di lamivudina è diminuita del 19 % con un pasto ricco di grassi, mentre l'AUC non è stata influenzata in modo significativo. La C_{max} di tenofovir è diminuita del 12 % e l'AUC è aumentata del 27 % con un pasto ricco di grassi. Queste differenze nella farmacocinetica non sono clinicamente rilevanti.

Doravirina

La farmacocinetica di doravirina è stata studiata in soggetti sani e in soggetti con infezione da HIV-1. La farmacocinetica di doravirina è simile nei soggetti sani e nei soggetti con infezione da HIV-1. Lo stato stazionario è stato generalmente raggiunto il giorno 2 con una somministrazione una volta al giorno, con tassi di accumulo da 1,2 a 1,4 per AUC₀₋₂₄, C_{max} e C₂₄. Di seguito sono riportati i dati relativi alla farmacocinetica di doravirina allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di 100 mg una volta al giorno in soggetti con infezione da HIV-1, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Parametro MG (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
Doravirina 100 mg una volta al giorno	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

MG: media geometrica, % CV: coefficiente di variazione geometrico

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 2 ore dopo la somministrazione. Doravirina ha una biodisponibilità assoluta stimata approssimativamente di 64 % per la compressa da 100 mg.

Distribuzione

Sulla base della somministrazione di una microdose per via endovenosa, il volume di distribuzione di doravirina è pari a 60,5 L. Doravirina si lega per circa il 76 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Sulla base dei dati *in vitro*, doravirina viene principalmente metabolizzata dal CYP3A.

Eliminazione

Doravirina

Doravirina ha un'emivita terminale ($t_{1/2}$) di circa 15 ore. Doravirina viene principalmente eliminata attraverso il metabolismo ossidativo mediato dal CYP3A4. L'escrezione biliare del medicinale non modificato può contribuire all'eliminazione di doravirina, ma tale via di eliminazione non è ritenuta significativa. L'escrezione del medicinale non modificato è minore attraverso l'escrezione urinaria.

Lamivudina

A seguito della somministrazione orale, lamivudina viene rapidamente assorbita e ampiamente distribuita. Dopo la somministrazione orale a dose multipla di lamivudina 300 mg una volta al giorno per 7 giorni in 60 soggetti sani, la C_{max} allo stato stazionario ($C_{max, ss}$) era di $2,04 \pm 0,54$ microgrammi/mL (media \pm DS) e l'AUC allo stato stazionario a 24 ore ($AUC_{24, ss}$) era di $8,87 \pm 1,83$ mcg•h/mL. Il legame alle proteine plasmatiche è basso. Circa il 71 % di una dose endovenosa di lamivudina viene recuperato come medicinale non modificato nelle urine. Il metabolismo di lamivudina è una via di eliminazione minore. Nell'uomo, l'unico metabolita noto è il metabolita trans-solfossido (circa il 5 % di una dose orale dopo 12 ore). Nella maggior parte degli studi clinici in dose singola su soggetti con infezione da HIV-1, o soggetti sani con campionamento sierico per 24 ore dopo la somministrazione, l'emivita media di eliminazione osservata ($t_{1/2}$) variava da 5 a 7 ore. Nei soggetti con infezione da HIV-1, la clearance totale era di $398,5 \pm 69,1$ mL/min (media \pm DS).

Tenofovir disoproxil

A seguito della somministrazione orale di una dose singola di 245 mg di tenofovir disoproxil in soggetti con infezione da HIV-1 a digiuno, la C_{max} è stata raggiunta in un'ora. I valori di C_{max} e AUC erano rispettivamente di $0,30 \pm 0,09$ microgrammi/mL e $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. La biodisponibilità orale di tenofovir da tenofovir disoproxil nei soggetti a digiuno è approssimativamente del 25 %. Meno dello 0,7 % di tenofovir si lega alle proteine plasmatiche umane *in vitro* nell'intervallo da 0,01 a 25 microgrammi/mL. Circa il 70-80 % della dose endovenosa di tenofovir viene recuperato come medicinale non modificato nelle urine entro 72 ore dalla somministrazione. Tenofovir viene eliminato mediante una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva negli adulti con CrCl superiore a 80 mL/min di $243,5 \pm 33,3$ mL/min (media \pm DS). A seguito della somministrazione orale, l'emivita terminale di tenofovir è di circa 12-18 ore. Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450.

Compromissione renale

Doravirina

L'escrezione renale di doravirina è minore. In uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione renale severa e 8 soggetti senza compromissione renale, l'esposizione alla dose singola di doravirina era del 31 % più elevata nei soggetti con compromissione renale severa. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione che includeva soggetti con una CrCl tra 17 e 317 mL/min, la funzione renale non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di doravirina. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale o nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Lamivudina

Gli studi con lamivudina hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche (AUC) sono aumentate nei pazienti con disfunzione renale a causa della ridotta clearance. In base ai dati di lamivudina, Delstrigo non è raccomandato nei pazienti con una CrCl < 50 mL/min.

Tenofovir disoproxil

I parametri farmacocinetici di tenofovir sono stati determinati a seguito della somministrazione di una dose singola di 245 mg di tenofovir disoproxil in 40 soggetti adulti senza infezione da HIV con vari gradi di compromissione renale definiti secondo la CrCl al basale (funzione renale normale con CrCl > 80 mL/min, lieve con CrCl = 50-79 mL/min, moderata con CrCl = 30-49 mL/min e severa con CrCl = 10-29 mL/min). Rispetto a soggetti con funzione renale normale, l'esposizione media (% CV)

a tenofovir è aumentata da 2 185 (12 %) ng•h/mL in soggetti con CrCl > 80 mL/min a 3 064 (30 %) ng•h/mL, 6 009 (42 %) ng•h/mL e 15 985 (45 %) ng•h/mL, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in soggetti adulti non emodializzati con una CrCl < 10 mL/min e in soggetti con nefropatia allo stadio terminale gestiti con dialisi peritoneale o altre forme di dialisi.

Compromissione epatica

Doravirina

Doravirina è principalmente metabolizzata ed eliminata a livello epatico. Non è stata riscontrata una differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di doravirina in uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione epatica moderata (classificati con un punteggio di Child-Pugh B principalmente determinato da un aumento dei punteggi per encefalopatia e ascite) e 8 soggetti senza compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Doravirina non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

Lamivudina

Le proprietà farmacocinetiche di lamivudina sono state determinate in soggetti con compromissione epatica da moderata a severa. I parametri farmacocinetici non sono stati alterati diminuendo la funzione epatica. La sicurezza e l'efficacia di lamivudina non sono state stabilite in presenza di malattia epatica scompensata.

Tenofovir disoproxil

La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in soggetti non infetti da HIV con compromissione epatica da moderata a severa, a seguito di una dose di 245 mg di tenofovir disoproxil. Tra i soggetti con compromissione epatica e i soggetti non compromessi, nella farmacocinetica di tenofovir non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Le medie delle esposizioni a doravirina sono state simili in 54 pazienti pediatrici, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg, che, nello studio IMPAACT 2014 (Protocollo 027), avevano ricevuto doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, rispetto agli adulti, dopo somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Nei soggetti pediatrici, le esposizioni a lamivudina e tenofovir dopo somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, sono state simili a quelle negli adulti dopo somministrazione di lamivudina e tenofovir disoproxil (Tabella 6).

Tabella 6: Farmacocinetica di doravirina, lamivudina e tenofovir allo stato stazionario, a seguito della somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in pazienti pediatrici con infezione da HIV, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg

Parametro*	Doravirina [†]	Lamivudina [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{max} (µg/mL)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Presentato come media geometrica (% CV: coefficiente di variazione geometrico)
[†]Dall'analisi farmacocinetica di popolazione (n=54)
[‡]Dall'analisi farmacocinetica intensiva (n=10)
 Abbreviazioni: AUC=area sotto la curva della concentrazione/tempo; C_{max}=concentrazione massima;
 C₂₄=concentrazione a 24 ore

Anziani

In uno studio clinico di Fase 1 o in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, sebbene sia stato incluso un numero limitato di soggetti di età pari o superiore a 65 anni (n = 36), non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di doravirina in soggetti di almeno 65 anni di età rispetto a soggetti di età inferiore a 65 anni. La farmacocinetica di lamivudina e tenofovir non è stata studiata in soggetti di età superiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Sesso

Non sono state individuate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra uomini e donne per doravirina, lamivudina e tenofovir.

Razza

Doravirina

Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di doravirina sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione relativa a doravirina in soggetti sani e con infezione da HIV-1.

Lamivudina

Non ci sono differenze significative o clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Non ci sono stati dati sufficienti provenienti da gruppi di razza ed etnia diversi da quelli Caucasic per determinare adeguatamente le potenziali differenze farmacocinetiche tra queste popolazioni dopo la somministrazione di tenofovir disoproxil.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Doravirina

Sono stati condotti studi sulla riproduzione, con la somministrazione orale di doravirina, in ratti e conigli ad esposizioni di circa 9 volte (ratti) e 8 volte (conigli) l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (*recommended human dose*, RHD), senza effetti sullo sviluppo embrio-fetale (ratti e conigli) o pre/post-natale (ratti). Gli studi su femmine gravide di ratto e di coniglio hanno mostrato che doravirina viene trasferita al feto attraverso la placenta, con concentrazioni plasmatiche fetali fino al 40 % (conigli) e al 52 % (ratti) delle concentrazioni materne osservate al Giorno 20 di gestazione.

Doravirina era escreta nel latte dei ratti in allattamento dopo somministrazione orale, con concentrazioni nel latte di circa 1,5 volte le concentrazioni riscontrate nel plasma materno.

Lamivudina

Negli studi su animali, lamivudina non è stata teratogena, ma veniva evidenziato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ad esposizioni sistemiche relativamente basse, paragonabili a quelle ottenute nell'uomo. Non è stato osservato un effetto simile nei ratti anche ad esposizioni sistemiche molto elevate.

Tenofovir disoproxil

Gli studi di tossicità riproduttiva su ratti e conigli non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento, sulla fertilità, sulla gravidanza o sui parametri fetali. Tuttavia, tenofovir

disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli in uno studio di tossicità peri-postnatale a dosi tossiche per la madre.

Cancerogenesi

Doravirina

Studi a lungo termine di cancerogenesi di doravirina per via orale sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni stimate fino a 6 volte (topi) e 7 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

Lamivudina

Studi a lungo termine di cancerogenesi di lamivudina sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni fino a 12 volte (topi) e 57 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

Tenofovir disoproxil

Studi di cancerogenesi per via orale sui ratti e sui topi hanno rivelato solo una bassa incidenza di tumori duodenali a dosi estremamente elevate nei topi. È improbabile che questi tumori siano di rilevanza per l'uomo.

Mutagenesi

Doravirina

Doravirina non è risultata genotossica in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*.

Lamivudina

Lamivudina è risultata mutagena in un test del linfoma di topo L5178Y e clastogenica in un test citogenetico utilizzando linfociti umani in coltura. Lamivudina non è risultata mutagena in un test di mutagenesi microbica, in un test di trasformazione cellulare *in vitro*, in un test del micronucleo di ratto, in un test citogenetico del midollo osseo di ratto e in un test per la sintesi del DNA non programmato nel fegato di ratto.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil è risultato mutageno nel test del linfoma di topo *in vitro* e negativo in un test di mutagenesi batterica *in vitro* (test di Ames). In un test del micronucleo di topo *in vivo*, tenofovir disoproxil era negativo quando somministrato in topi maschi.

Compromissione della fertilità

Doravirina

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità, sulla capacità di accoppiamento o sullo sviluppo embrionale precoce quando doravirina è stata somministrata nel ratto fino a 7 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

Lamivudina

Lamivudina non ha influenzato la fertilità maschile o femminile nei ratti.

Tenofovir disoproxil

Gli studi di tossicità riproduttiva sui ratti e sui conigli non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento, sulla fertilità, sulla gravidanza o sui parametri fetali.

Tossicità a dosi ripetute

Doravirina

Negli studi di tossicità sugli animali la somministrazione di doravirina non è stata associata a tossicità.

Lamivudina

Negli studi di tossicità sugli animali la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. A dosaggi più elevati, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzione epatica e renale insieme a riduzioni occasionali del peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti osservati sono stati una riduzione della conta dei globuli rossi e neutropenia.

Tenofovir disoproxil

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute su ratti, cani e scimmie a livelli di esposizione maggiori o uguali ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico, comprendevano cambiamenti renali ed ossei e una riduzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (scimmie) e ridotta densità minerale ossea (BMD) (ratti e cani). La tossicità ossea si è manifestata in ratti e cani giovani adulti ad esposizioni ≥ 5 volte l'esposizione nei pazienti pediatrici o adulti; la tossicità ossea si è manifestata nelle scimmie giovani con infezione ad esposizioni molto elevate in seguito a somministrazione sottocutanea (≥ 40 volte l'esposizione nei pazienti). I risultati degli studi su ratti e scimmie hanno indicato una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa acetato succinato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Sodio stearyl fumarato

Film di rivestimento

Cera carnauba (E903)
Ipromellosa (E464)
Ferro ossido giallo (E172)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene ed essiccanti in gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg compresse rivestite con film
doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina, 300 mg di lamivudina e 245 mg di tenofovir disoproxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale. Deglutire intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Delstrigo

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg compresse rivestite con film
doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina, 300 mg di lamivudina e 245 mg di tenofovir disoproxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Deglutire intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1333/001

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg compresse rivestite con film doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Delstrigo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Delstrigo
3. Come prendere Delstrigo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Delstrigo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Delstrigo e a cosa serve

Cos'è Delstrigo

Delstrigo è usato nel trattamento dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "medicinali antiretrovirali".

Delstrigo contiene i principi attivi:

- Doravirina - un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)
- Lamivudina - un analogo nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa (NRTI)
- Tenofovir disoproxil - un analogo nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa (NRTI)

A cosa serve Delstrigo

Delstrigo è usato nel trattamento dell'infezione da HIV negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg. L'HIV è il virus responsabile dell'AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita). Non deve assumere Delstrigo se il medico le ha detto che il virus che causa la sua infezione è resistente a uno dei medicinali contenuti in Delstrigo.

Come funziona Delstrigo

Delstrigo agisce impedendo all'HIV di produrre più virus nell'organismo. Ciò aiuterà a:

- ridurre la quantità di HIV nel sangue (chiamata "carica virale")
- aumentare il numero di globuli bianchi chiamati "T CD4⁺". Ciò può contribuire a rafforzare il suo sistema immunitario e ridurre il rischio di decesso precoce o di contrarre infezioni poiché il suo sistema immunitario è debole.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Delstrigo

Non prenda Delstrigo

- se è allergico a doravirina, lamivudina o tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicinali per le crisi epilettiche)
 - rifampicina, rifapentina (medicinali per la tubercolosi)

- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un rimedio a base di erbe usato per la depressione e l'ansia) o prodotti che lo contengono
- mitotano (un medicinale usato per trattare il cancro)
- enzalutamide (un medicinale usato per trattare il cancro della prostata)
- lumacaftor (un medicinale usato per trattare la fibrosi cistica)

Non prenda Delstrigo se presenta una delle condizioni sopra elencate. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Delstrigo. Vedere anche l'elenco al paragrafo "Altri medicinali e Delstrigo".

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Delstrigo.

Reazioni avverse cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi, che includono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, associate al trattamento con Delstrigo. Se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni della pelle descritte nel paragrafo 4, interrompa l'uso di Delstrigo e consulti immediatamente il medico.

Peggioramento dell'infezione da epatite B

Se ha sia un'infezione da HIV che da epatite B, l'epatite può peggiorare se interrompe il trattamento con Delstrigo. Può essere necessario eseguire esami del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Consulti il medico per la sua terapia per l'epatite B.

Nuovi casi o peggioramento di problemi renali, compresa insufficienza renale

Ciò può accadere in alcuni pazienti che prendono Delstrigo. Il medico eseguirà esami del sangue per verificare la funzione renale prima e durante il trattamento con Delstrigo.

Problemi alle ossa

Ciò può accadere in alcuni pazienti che prendono Delstrigo. I problemi alle ossa comprendono dolore, rammollimento osseo o assottigliamento delle ossa (che può provocare delle fratture). Possono anche verificarsi dolori articolari o muscolari o debolezza muscolare. Il medico può avere la necessità di effettuare ulteriori test per controllare le ossa.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Tale condizione può verificarsi quando inizia a prendere un qualsiasi medicinale per l'infezione da HIV, incluso Delstrigo. Il suo sistema immunitario può diventare più forte e può iniziare a combattere le infezioni rimaste per molto tempo nascoste nel suo organismo. Informi immediatamente il medico se inizia ad avere nuovi sintomi dopo l'inizio del trattamento con il medicinale per l'infezione da HIV.

Possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg. L'uso di Delstrigo nei bambini di età inferiore a 12 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg non è stato ancora studiato.

Altri medicinali e Delstrigo

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché altri medicinali possono influire sul modo in cui agisce Delstrigo e Delstrigo può influire sul modo in cui agiscono altri medicinali.

Ci sono alcuni medicinali che non deve prendere con Delstrigo. Vedere l'elenco al paragrafo "Non prenda Delstrigo".

Consulti il medico prima di prendere i seguenti medicinali con Delstrigo, poiché il medico può avere la necessità di modificare la dose dei suoi medicinali:

- bosentan (un medicinale usato per trattare la malattia polmonare)
- dabrafenib (un medicinale usato per trattare il cancro della pelle)
- lesinurad (un medicinale usato per trattare la gotta)
- modafinil (un medicinale usato per trattare l'eccessiva sonnolenza)
- nafcillina (un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche)
- rifabutina (un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi)
- telotristat etile (un medicinale usato per trattare la diarrea nei soggetti con sindrome carcinoide)
- tioridazina (un medicinale usato per trattare le condizioni psichiatriche come la schizofrenia)

Se il medico decide che lei debba prendere questi medicinali con Delstrigo, le prescriverà una compressa di doravirina da 100 mg al giorno, da assumere circa 12 ore dopo la dose di Delstrigo.

Il medico può controllare i livelli del sangue o monitorare gli effetti collaterali se prende i seguenti medicinali con Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (medicinali usati per trattare l'infezione da epatite C)
- sirolimus (un medicinale usato per controllare la risposta immunitaria del suo organismo dopo un trapianto)
- sofosbuvir/velpatasvir (medicinali usati per trattare l'infezione da epatite C)
- tacrolimus (un medicinale usato per controllare la risposta immunitaria del suo organismo dopo un trapianto)
- medicinali (solitamente liquidi) che contengono sorbitolo e altri polialcoli (come xilitolo, mannitolo, lattitolo o maltitolo), se assunti regolarmente

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico per i rischi e i benefici legati all'assunzione di Delstrigo. È preferibile evitare l'assunzione di Delstrigo durante la gravidanza. Questo poiché non è stato studiato in gravidanza e non è noto se Delstrigo può essere dannoso per il bambino mentre è in corso la gravidanza.

L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno deve parlarne con il medico il prima possibile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Presti attenzione quando guida, va in bicicletta o usa macchinari, se si sente stanco, le gira la testa o avverte sonnolenza dopo avere preso questo medicinale.

Le compresse di Delstrigo contengono lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza al lattosio, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Delstrigo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere. Delstrigo è un regime completo assunto come singola compressa per il trattamento dell'infezione da HIV.

Quanto prenderne

La dose raccomandata è di 1 compressa una volta al giorno. Se prende alcuni medicinali, il medico può avere la necessità di modificare la quantità di doravirina che lei prende. Vedere paragrafo “Altri medicinali e Delstrigo” per l’elenco dei medicinali.

Prendere questo medicinale

- Deglutisca la compressa intera (non frantumare o masticare).
- Questo medicinale può essere preso con il cibo o tra un pasto e l’altro.

Se prende più Delstrigo di quanto deve

Non prenda una dose maggiore rispetto a quella raccomandata. Se accidentalmente prende una dose superiore, contatti il medico.

Se dimentica di prendere Delstrigo

- È importante non dimenticare o saltare alcuna dose di Delstrigo.
- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se la dose successiva è prevista entro le 12 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva all’orario previsto. Quindi prosegua il trattamento come prima.
- Non prenda due dosi di Delstrigo alla stessa ora per compensare la dimenticanza della dose.
- Se ha qualsiasi dubbio su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Delstrigo

Non rimanga senza Delstrigo. Rinnovi la prescrizione o si rivolga al medico prima che Delstrigo sia del tutto terminato.

Se interrompe il trattamento con Delstrigo, il medico controllerà spesso il suo stato di salute e le farà eseguire regolarmente esami del sangue per diversi mesi per controllare l’infezione da HIV. Se ha sia un’infezione da HIV che da epatite B, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Delstrigo senza aver prima contattato il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento dell’epatite dopo aver interrotto l’assunzione di lamivudina o tenofovir disoproxil (due dei tre principi attivi di Delstrigo) come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue. Nel caso in cui la terapia con Delstrigo venga interrotta il medico può raccomandarle di riprendere il trattamento per l’epatite B. Può essere necessario eseguire analisi del sangue per 4 mesi dopo l’interruzione del trattamento, per controllare la funzione del fegato. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, non è raccomandato interrompere il trattamento in quanto ciò può portare ad un peggioramento dell’epatite che può mettere a rischio la vita del paziente.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver parlato prima con il medico.

Interrompa l’uso di Delstrigo e consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi: macchie rossastre non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari sul tronco, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della cute, ulcere di bocca, gola, naso, genitali e occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica). Sulla base dei dati disponibili, la frequenza di queste reazioni non può essere definita.

Altri effetti indesiderati che possono manifestarsi

Comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 10:

- sogni anormali, difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa, capogiro, sonnolenza
- tosse, sintomi nasali
- nausea, diarrea, dolore di stomaco, vomito, gas intestinale (flatulenza)
- perdita di capelli, eruzione cutanea
- sintomi muscolari (dolori, rigidità)
- sensazione di stanchezza, febbre

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- un aumento dei livelli degli enzimi del fegato (ALT)

Non comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 100:

- incubi, depressione, ansia, irritabilità, confusione, pensieri suicidi
- problemi di concentrazione, problemi di memoria, formicolio a mani e piedi, rigidità dei muscoli, sonno di cattiva qualità
- pressione del sangue elevata
- stitichezza, fastidio allo stomaco, stomaco gonfio (distensione dell'addome), indigestione, feci molli, spasmi dello stomaco, defecazioni frequenti, infiammazione del pancreas (pancreatite) (che causa dolore di stomaco, vomito)
- prurito
- dolore articolare, rottura del tessuto muscolare, debolezza muscolare
- sensazione di debolezza, sensazione generale di stare poco bene

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- una diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue (neutropenia)
- una diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue (anemia)
- una diminuzione dei livelli di piastrine nel sangue (può sanguinare più facilmente)
- una diminuzione dei livelli di fosfato
- una diminuzione dei livelli di potassio nel sangue
- un aumento dei livelli di creatinina nel sangue
- un aumento dei livelli degli enzimi del fegato (AST)
- un aumento dei livelli di lipasi
- un aumento dei livelli di amilasi
- una diminuzione dei livelli di emoglobina

Il dolore muscolare, la debolezza muscolare e la riduzione di potassio o fosfato nel sangue possono verificarsi a causa del danno alle cellule tubulari dei reni.

Raro: può manifestarsi fino a 1 persona su 1 000:

- aggressione, allucinazioni, difficoltà ad adeguarsi ai cambiamenti, cambiamenti di umore, camminare nel sonno
- difficoltà a respirare, tonsille ingrossate
- sensazione di non completa defecazione
- fegato ingrossato o fegato grasso, ingiallimento della pelle o degli occhi, dolore alla pancia (addome) causato dall'infiammazione del fegato
- infiammazione della pelle causata da allergia, arrossamento di guance, naso, mento o fronte, protuberanze o brufoli sul viso, gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- debolezza muscolare, indebolimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta con formazione di fratture)
- danno renale, calcoli renali, insufficienza della funzione renale, danno alle cellule del tubulo renale, lesione renale, urine abbondanti e sensazione di sete
- dolore al torace, sensazione di freddo, dolore, sete

Gli esami del sangue possono anche mostrare:

- una diminuzione dei livelli di magnesio
- acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue)
- un aumento dei livelli di creatinfosfochinasi

Molto raro: può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000:

Gli esami di laboratorio possono anche mostrare:

- incapacità del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi (aplasia specifica della serie rossa)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Delstrigo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo "Scad."
- Il flacone contiene un essiccante che protegge le compresse dall'umidità. È possibile che ci sia più di un essiccante nel flacone. Conservi l'essiccante all'interno del flacone e non lo getti finché non ha finito di prendere tutto il medicinale.
- Tenga il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Delstrigo

- I principi attivi sono 100 mg di doravirina, 300 mg di lamivudina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- Gli altri componenti sono croscarmellosa sodica E468, ipromellosa acetato succinato, magnesio stearato E470b, cellulosa microcristallina E460, silice colloidale anidra E551, sodio stearil fumarato. Le compresse sono rivestite con un film realizzato con materiale contenente i seguenti componenti: cera carnauba E903, ipromellosa E464, ferro ossido giallo E172, lattosio monoidrato, titanio diossido E171 e triacetina E1518.

Descrizione dell'aspetto di Delstrigo e contenuto della confezione

Delstrigo è disponibile in compressa gialla, di forma ovale, rivestita con film e con impresso il logo dell'azienda e "776" su un lato e liscia sull'altro.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.