

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino (*doravirinum*), 300 mg lamivudino (*lamivudinum*) (3TC) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*tenofovirum disoproxilum*) tenofoviro dizoproksilio fumarato (TDF) pavidalu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 8,6 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltonos spalvos, ovali, 21,59 mm x 11,30 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas bendrovės logotipas ir „776“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Delstrigo skirtas 1 tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams, lamivudinui ar tenofovirui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Delstrigo taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotų 12 metų ir vyresnių paauglių, sveriančių bent 35 kg, gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą NNATI klasės vaistiniams preparatams, lamivudinui ar tenofovirui ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs toksinis poveikis, dėl ko jiems negalima skirti kitų gydymo schemų, kurių sudėtyje nėra tenofoviro dizoproksilio (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Delstrigo dozė yra viena 100 mg/300 mg/245 mg tabletė, vartojama per burną kartą per parą valgio metu ar nevalgius.

Dozės koregavimas

Jeigu Delstrigo skiriamas kartu su rifabutinu, doravirino dozę reikia padidinti iki po 100 mg du kartus per parą. Tai pasiekama pridendant vieną 100 mg doravirino (kaip atskiro vaistinio preparato) tabletę, kuri vartojama praėjus maždaug 12 valandų nuo Delstrigo dozės vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Doravirino skyrimas kartu su kitais vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais netirtas, tačiau tikėtina, kad doravirino koncentracija sumažės. Jeigu kitų vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (pvz., debrafenibo, lesinurado, bozentano, tioridazino, nafcilino, modafinilio, telotristato etilo) vartojimo

kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti po vieną 100 mg doravirino tabletę, praėjus maždaug 12 valandų nuo Delstrigo dozės vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Praleista dozė

Jeigu pacientas praleidžia Delstrigo dozės vartojimą ir dar nepraėjo daugiau kaip 12 valandų nuo įprastinio jos vartojimo laiko, pacientas turėtų išgerti Delstrigo iškart prisiminęs, o toliau vaistinio preparato vartojimą tęsti įprastai. Jeigu pacientas praleidžia Delstrigo dozės vartojimą ir praėjo daugiau kaip 12 valandų, pacientui negalima vartoti praleisto dozės – kitą dozę jis turėtų vartoti įprastiniu laiku. Pacientui negalima vienu metu vartoti dviejų vaistinio preparato dozių.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi asmenys

Duomenų apie doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams nepakanka. Nėra įrodymų, kad senyviems pacientams reikėtų skirti kitokią dozę nei jaunesniems suaugusiems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Vaistinio preparato skiriant šios amžiaus grupės pacientams, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių dėl su amžiumi susijusių pokyčių, pavyzdžiui, susilpnėjusios inkstų funkcijos (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 50 ml/min., Delstrigo dozės koreguoti nereikia.

Delstrigo negalima pradėti skirti pacientams, kuriems apskaičiuotasis KrKl yra < 50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Delstrigo vartojimą reikia nutraukti, jeigu apskaičiuotasis KrKl sumažėja iki mažesnių kaip 50 ml/min. reikšmių (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio dozavimo intervalus, o to negalima pasiekti skiriant fiksuotų dozių derinio tabletes (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*). Nėra žinoma, ar ekspozicija doravirinui padidės vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio skiriant pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Delstrigo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Delstrigo būtina vartoti per burną, kartą per parą valgio metu ar nevalgius; tabletę reikia nuryti nepažeistą (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs citochromo P450 CYP3A fermentų induktoriai, kadangi gali reikšmingai sumažėti doravirino koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti Delstrigo veiksmingumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Tokie vaistiniai preparatai išvardyti toliau (neapsiribojant tik šiais nurodytaisiais):

- karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;

- rifampicinas, rifapentinas;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*);
- mitotanas;
- enzalutamidas;
- lumakaftoras.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

NNATI substitucijos ir doravirino vartojimas

Doravirino poveikis nebuvo ištirtas pacientams, kuriems nebuvo pasiektas virusologinis atsakas anksčiau skiriant kurio nors kito antiretrovirusinio gydymo. Su NNATI susijusios mutacijos, nustatytos atrankos laikotarpio metu, buvo IIb/III fazės tyrimų vienu iš neįtraukimo kriterijų. Ribinės sumažėjusio jautrumo reikšmės, atsirandančios dėl įvairių NNATI substitucijų ir susijusios su klinikinio veiksmingumo sumažėjimu, nenustatytos (žr. 5.1 skyrių). Neturima pakankamai klinikinių duomenų, kad būtų galima pagrįsti doravirino skyrimą pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV-1 ir kuriems nustatytas atsparumas NNATI klasės vaistiniams preparatams.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Po vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, pateikimo į rinką buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) ar toksinę epidermio nekrolizę (TEN), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Skiriant vaistinį preparatą pacientams reikia nurodyti galimus odos reakcijų požymius ir simptomus bei juos atidžiai stebėti. Jeigu pacientui pasireiškia šias reakcijas galinčių rodyti požymių ir simptomų, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir prireikus apsvastyti alternatyvaus gydymo galimybę. Reikia atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę bei pradėti atitinkamą gydymą. Jeigu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojusiam pacientui išsivystė sunki reakcija, tokia kaip TEN, šiam pacientui daugiau niekada negalima atnaujinti gydymo šiais vaistiniais preparatais.

Sunkus hepatito B paūmėjimas pacientams, kurie kartu užsikrėtę ŽIV-1 ir HBV

Visus ŽIV-1 užsikrėtusius pacientus prieš pradėdant skirti antiretrovirusinį gydymą reikia ištirti dėl hepatito B viruso (HBV) buvimo.

Gauta pranešimų apie pasireiškusius sunkius hepatito B paūmėjimus (pvz., dekompensuotą kepenų funkciją ir kepenų nepakankamumą) pacientams, kurie kartu užsikrėtę ŽIV-1 ir HBV bei kurie nutraukė lamivudino ar tenofoviro dizoproksilio (dvių Delstrigo sudėtinių medžiagų) vartojimą. Pacientų, kurie kartu užsikrėtę ŽIV-1 ir HBV, būklę reikia atidžiai stebėti tiek kliniškai, tiek ir atliekant laboratorinius tyrimus bent keletą mėnesių po gydymo Delstrigo nutraukimo. Jeigu bus tinkama, gali prireikti pradėti skirti gydymą nuo hepatito B, ypač pacientams, kuriems nustatyta progresavusi kepenų liga ar cirozė, kadangi po gydymo nutraukimo paūmėjantis hepatitas gali lemti kepenų dekompensaciją ir kepenų nepakankamumą.

Naujai pasireiškęs ar pasunkėjęs inkstų funkcijos sutrikimas

Gauta pranešimų apie tenofoviro dizoproksilio (Delstrigo sudėtinės medžiagos) vartojusiems pacientams pasireiškusius inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo ir Fanconi sindromo (inkstų kanalėlių pažaidos su sunkia hipofosfatemija), atvejus.

Reikia vengti vartoti Delstrigo, jei vartojama arba neseniai buvo vartota nefrotoksiškai veikiančių vaistinių preparatų (pvz., didelių dozių ar keletą nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo [NVNU]) (žr. 4.5 skyrių). Gauta pranešimų apie pasireiškusius ūminio inkstų nepakankamumo atvejus po didelių dozių ar keletą NVNU vartojimo pradžios ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nors jų būklė atrodė stabili skiriant tenofoviro dizoproksilio. Kai kuriems pacientams prireikė stacionarinio gydymo ir pakeičiamosios inkstų

terapijos. Prireikus pacientams, kuriems yra didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika, reikia apsvarstyti alternatyvių vaistinių preparatų (ne NVNU) skyrimą.

Proksimalinė inkstų tubulopatija gali pasireikšti nuolatiniais ar sunkėjančiais kaulų skausmu, galūnių skausmu, lūžiais ir (arba) raumenų skausmu ar silpnumu, todėl nustačius šių simptomų rizikos grupės pacientams reikia ištirti inkstų funkciją.

Rekomenduojama, kad visiems pacientams prieš pradedant gydymą Delstrigo ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu pagal kliniškes indikacijas būtų apskaičiuotas KrKl. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika, įskaitant tuos, kuriems anksčiau adefoviro dipivoksilio vartojimo metu buvo pasireiškę inkstų sutrikimų, rekomenduojama prieš pradedant gydymą Delstrigo apskaičiuoti KrKl, ištirti fosfatų kiekį serume, gliukozės kiekį šlapime ir baltymo kiekį šlapime, o gydymo Delstrigo metu reikia dažniau tirti inkstų funkciją, atsižvelgiant į paciento medicininę būklę.

Lamivudinas ir tenofoviras dizoproksilis daugiausia išskiriami per inkstus. Delstrigo vartojimą reikia nutraukti, jeigu apskaičiuotasis KrKl sumažėja iki mažesnės kaip 50 ml/min. reikšmės, kadangi reikiamo lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio dozavimo intervalų koregavimo negalima pasiekti skiriant fiksuotų dozių derinio tabletes (žr. 4.2 skyrių).

Kaulų masės sumažėjimas ir mineralizacijos sutrikimas

Kaulų mineralinis tankis

Klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais suaugusiaisiais metu nustatyta, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas buvo susijęs su šiek tiek labiau sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) ir kaulų metabolizmo biocheminių žymenų kiekio padidėjimu (rodančiais padidėjusį kaulų persitvarkymą), lyginant su palyginamaisiais vaistiniais preparatais. Tenofoviro dizoproksilio vartojusiems tiriamiesiems asmenims taip pat nustatytos didesnės paratiroidinio hormono ir 1,25-vitamins D koncentracijos serume. Kitų tyrimų (prospektyvinio ir kryžminio grupinio modelio) metu nustatyta, kad ryškiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas tenofoviru dizoproksiliu kaip gydymo schemos kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi dalis.

Kaulų sutrikimai (dėl kurių nedažnai gali įvykti lūžiai) gali būti susiję su proksimaline inkstų tubulopatija.

Su tenofoviro dizoproksilio poveikiu susijusių KMT ir biocheminių žymenų pokyčių įtaka ilgalaikiai kaulų būklei ir rizikai ateityje pasireikšti lūžiams nežinoma. KMT ištyrimą reikia apsvarstyti ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pataloginių kaulų lūžių arba yra kitokių osteoporozės ar kaulų masės sumažėjimo rizikos veiksnių. Nors kalcio ir vitamino D papildų poveikis neiširtas, tokių papildų skyrimas gali būti naudingas visiems pacientams. Jeigu įtariami kaulų pakitimai, pacientą reikia nukreipti atitinkamo specialisto konsultacijai.

Mineralizacijos sutrikimas

Gauta pranešimų apie su tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusius ir dėl proksimalinės inkstų tubulopatijos pasireiškiančius osteomaliacijos atvejus, kurie pasireiškė kaip kaulų skausmas ar galūnių skausmas ir dėl kurių gali įvykti lūžiai. Proksimalinės inkstų tubulopatijos atvejais taip pat pastebėta artralgių ir raumenų skausmo ar silpnumo reiškinių. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių ir kuriems tenofoviro dizoproksilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų vartojimo metu pasireiškia nuolatinių ar sunkėjančių kaulų ar raumenų sutrikimų simptomų, reikia apsvarstyti hipofosfatemijos ir osteomaliacijos (kaip antrinių reiškinių dėl proksimalinės inkstų tubulopatijos) atsiradimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Skyrimas kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais

Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio draudžiama vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino, arba kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ar tenofoviro alafenamido, arba kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.5 skyrių). Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio negalima vartoti kartu su doravirinu,

išskyrus atvejus, kai to reikia dozės koregavimui (pvz., vartojant kartu su rifabutinu) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Vartojimas kartu su CYP3A induktoriais

Doravirino kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sumažinti ekspoziciją doravirinui, reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

Gauta pranešimų, kad pacientams skiriant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą pasireiškė imuniteto reaktyvacijos sindromo atvejų. Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo pradžioje reaguojant pacientų imuninei sistemai, gali kilti uždegiminė reakcija į asimptomes ar likutines oportunistines infekcijas (pavyzdžiui, *Mycobacterium avium* infekciją, citomegaloviruso sukeltas infekcijas, *Pneumocystis jirovecii* pneumoniją [PCP] ar tuberkuliozę), dėl kurių gali prireikti papildomų tyrimų ir gydymo.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą, autoimuninį hepatitą, polimiozitą ir *Guillain-Barré* sindromą), kurie pasireiškia imuninės reaktyvacijos metu; tačiau jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Laktozė

Delstrigo sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Delstrigo yra baigtinė ŽIV-1 infekuotų pacientų gydymo schema; todėl Delstrigo negalima skirti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Informacija apie galimą sąveiką su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nepateikiama.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Delstrigo sudėtyje yra doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos su šiomis atskiromis veikliosiomis medžiagomis nustatytos sąveikos svarbios ir vartojant Delstrigo. Šios sąveikos nurodytos 1 lentelėje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui dizoproksiliui

Doravirinas

Doravirinas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A fermentui, todėl tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie skatina ar slopina CYP3A, įtakos doravirino klirensą (žr. 5.2 skyrių). Doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A fermento induktoriai, kadangi gali reikšmingai sumažėti doravirino koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio veiksmingumas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriumi rifabutinu, doravirino koncentracija sumažėjo (žr. 1 lentelę). Delstrigo skiriant kartu su rifabutinu, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio skyrimas kartu su kitais vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais netirtas, tačiau tikėtina, kad doravirino koncentracija sumažės. Jeigu kitų vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (pvz., debrafenibo, lesinurado, bozentano, tioridazino, nafcilino,

modafinilio, telotristato etilo) vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A inhibitoriai, doravirino koncentracija plazmoje gali padidėti. Tačiau doravirino skiriant kartu su CYP3A inhibitoriais, jo dozės koreguoti nereikia.

Lamivudinas

Kadangi lamivudinas daugiausia eliminuojamas per inkstus vykstant ir filtracijai glomeruluose, ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose (žr. 5.2 skyrių), dėl doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurie silpnina inkstų funkciją ar konkuruoja dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose, gali padidėti lamivudino koncentracija serume.

Tenofoviras dizoproksilis

Kadangi tenofoviras daugiausia eliminuojamas per inkstus vykstant ir filtracijai glomeruluose, ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose (žr. 5.2 skyrių), dėl doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurie silpnina inkstų funkciją ar konkuruoja dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose per OAT1, OAT3 ar MRP4 sistemas, gali padidėti tenofoviro koncentracija serume.

Dėl doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio derinio sudėtyje esančio tenofoviro dizoproksilio, šio vaistinio preparato reikia vengti vartoti, jei vartojama arba neseniai buvo vartota nefrotoksiškai veikiančių vaistinių preparatų. Kai kurie tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): acikloviras, cidofoviras, gancikloviras, valacikloviras, valgancikloviras, aminoglikozidai (pvz., gentamicinas) ir didelių dozių ar keletas kartu vartojamų NVNU (žr. 4.4 skyrių).

Doravirino, lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Doravirinas

Doravirino skiriant po 100 mg dozę kartą per parą, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kitų vaistinių preparatų, kurių absorbcija ir (arba) eliminacija priklauso nuo pernašos baltymų arba kurie yra metabolizuojami CYP fermentų, koncentracijoms plazmoje.

Tačiau doravirino paskyrus kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu, pastarojo ekspozicija sumažėjo 18 %, o tai rodo, kad doravirinas gali būti silpnas CYP3A induktorius. Todėl reikia laikytis atsargumo priemonių, kai doravirino skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs CYP3A substratai ir kuriems taip pat būdingas siauras terapinio poveikio langas (pvz., takrolimuzu ir sirolimuzu).

Lamivudinas

Lamivudinas neslopina ir neindukuoja CYP fermentų.

Tenofoviras

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų rezultatais ir atsižvelgiant į žinomą tenofoviro eliminacijos mechanizmą, CYP veikiamos tenofoviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tikimybė yra maža.

Vaistinių preparatų sąveikos lentelė

1 lentelėje nurodytos nustatytos ir kitos galimos atskirų Delstrigo veikliųjų medžiagų sąveikos su vaistiniais preparatais, tačiau šis sąrašas nėra baigtinis (padidėjimas žymimas ↑, sumažėjimas žymimas ↓, o pokyčio nebuvimas žymimas ↔). Galimos vaistinių preparatų sąveikos su tenofoviro dizoproksiliu ar lamivudinu nurodytos 4.4 ir 5.2 skyriuose.

1 lentelė. Atskirų Delstrigo veikliųjų medžiagų sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai		
antacidiniai vaistiniai preparatai (aliuminio ir magnio hidroksido geriamoji suspensija) (20 ml SD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Dozės koreguoti nereikia.
pantoprazolas (40 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↓ doravirinas AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Dozės koreguoti nereikia.
omeprazolas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai		
lizinoprilis	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ lizinoprilis	Dozės koreguoti nereikia.
Antiandrogenai		
enzalutamidas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Antibiotikai		
nafcilinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai		
karbamazepinas okskarbazepinas fenobarbitalis fenitoinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
Vaistiniai preparatai nuo diabeto		
metforminas (1 000 mg SD, doravirinas 100 mg QD)	↔ metforminas AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Dozės koreguoti nereikia.
kanagliflozinas liragliutidas sitagliptinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ kanagliflozinas ↔ liragliutidas ↔ sitagliptinas	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai nuo viduriavimo		
telotristato etilas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Vaistiniai preparatai nuo podagros ir skatinantys šlapimo rūgšties išsiskyrimą		
lesinuradas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Vienkartinė rifampicino dozė (600 mg SD, doravirinas 100 mg SD) Kartotinės rifampicino dozės (600 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirinas AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
rifapentinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
rifabutinas (300 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↓ doravirinas AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A indukcija)	Jeigu doravirinas/ lamivudinas/ tenofoviras dizoproksilis skiriamas kartu su rifabutinu, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Priešnavikiniai vaistiniai preparatai		
mitotanas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Antipsichotikai		
tioridazinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Azolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
ketokonazolas (400 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↑ doravirinas AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
flukonazolas itrakonazolas pozakonazolas vorikonazolas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Kalcio kanalų blokatoriai		
diltiazemas verapamilis	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Cistinės fibrozės gydymas		
lumakaftoras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
Endotelino receptorių blokatoriai		
bozentanas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Priešvirusiniai vaistiniai preparatai nuo hepatito C		
elbasviras + grazopreviras (50 mg elbasviro QD + 200 mg grazopreviro QD, doravirinas 100 mg QD)	↑ doravirinas AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A slopinimas) ↔ elbasviras AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazopreviras AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Dozės koreguoti nereikia.
ledipasviras + sofosbuviras (90 mg ledipasviro SD + 400 mg sofosbuviro SD, doravirinas 100 mg SD)	↑ doravirinas AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasviras AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuviras AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09) Tikėtina: ↑ tenofoviras	Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio kartu su ledipasviru/sofosbuviru vartojančių pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo su tenofoviru dizoproksiliu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.
sofosbuviras/velpatasviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↑ tenofoviras	Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio kartu su sofosbuviru/velpatasviru vartojančių pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo su tenofoviru dizoproksiliu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
sofosbuviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
daklatasviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
ombitasviras/paritapreviras/ ritonaviras ir dasabuviras +/- ritonaviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas dėl ritonaviro poveikio)	Dozės koreguoti nereikia.
dasabuviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
glekapreviras, pibrentasviras	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↑ doravirinas (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
ribavirinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas	Dozės koreguoti nereikia.
Augaliniai papildai		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV		
tenofoviras dizoproksilis (300 mg QD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
lamivudinas + tenofoviras dizoproksilis (300 mg lamivudino SD + 245 mg tenofoviro dizoproksilio SD, doravirinas 100 mg SD)	↔ doravirinas AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudinas AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofoviras AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Dozės koreguoti nereikia.
Imunosupresantai		
takrolimuzas sirolimuzas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ doravirinas ↓ takrolimuzas, sirolimuzas (CYP3A indukcija)	Tirti takrolimuzo ir sirolimuzo koncentracijas kraujyje, kadangi gali reikėti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes.
Kinazių inhibitoriai		
dabrafenibas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozę, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio dozės vartojimo.
Įvairūs vaistiniai preparatai		
sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudinas	Vienkartinė lamivudino geriamojo tirpalo 300 mg dozė lamivudinas AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Jei įmanoma, reikia vengti ilgą laiką skirti doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kito osmoziškai veikiančio poli-alkoholio (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu tokio ilgalaikio vartojimo kartu išvengti negalima, reikia apsvarstyti dažnesnių ŽIV-1 virusų kiekio nustatymo tyrimų atlikimo poreikį.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
Opioidiniai analgetikai		
metadonas (20-200 mg QD individualizuota dozė, doravirinas 100 mg QD)	↓ doravirinas AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadonas AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadonas AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Dozės koreguoti nereikia.
buprenorfinas naloksonas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ buprenorfinas ↔ naloksonas	Dozės koreguoti nereikia.
Geriamieji kontraceptikai		
0,03 mg etinilestradiolis/ 0,15 mg levonorgestrelis SD, doravirinas 100 mg QD	↔ etinilestradiolis AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrelis AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Dozės koreguoti nereikia.
norgestimatas/etinilestradiolis	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ norgestimatas/etinilestradiolis	Dozės koreguoti nereikia.
Psichostimuliatoriai		
modafinilis	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↓ doravirinas (CYP3A indukcija)	Reikia vengti vartoti kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, kasdien reikia vartoti 100 mg doravirino dozė, praėjus maždaug 12 valandų nuo doravirino/lamivudino/tenofovro dizoproksilio dozės vartojimo.
Raminamieji ir migdomieji		
midazolamas (2 mg SD, doravirinas 120 mg QD)	↓ midazolamas AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapinio poveikio sritį	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai, geometrinių vidurkių santykis (90 % PI)*	Rekomendacijos skiriant kartu su doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu
Statinai		
atorvastatinas (20 mg SD, doravirinas 100 mg QD)	↔ atorvastatinas AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Dozės koreguoti nereikia.
rozuvastatinas simvastatinas	Sąveika su doravirinu ar doravirinu/lamivudinu/tenofoviru dizoproksiliu netirta. Tikėtina: ↔ rozuvastatinas ↔ simvastatinas	Dozės koreguoti nereikia.
↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – nėra pokyčio. PI – pasikliautinis intervalas; SD – vienkartinė dozė; QD – kartą per parą; BID – du kartus per parą. *AUC _{0-∞} vienkartinėi dozei, AUC ₀₋₂₄ dozuojant kartą per parą.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie doravirino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 3 000 nėštumų baigčių), kai atskiros veikliosios medžiagos lamivudino buvo vartojama kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais pirmąjį trimestrą, nerodo lamivudino poveikio apsigimimams. Nedidelis kiekis duomenų (apie 300-1 000 nėštumų baigčių) nerodo tenofoviro dizoproksilio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Antiretrovirusinį gydymą vartojančiųjų nėštumų registras

Siekiant stebėti moterų nėštumų ir vaisių išeitis pacientėms, kurioms nėštumo metu buvo skirtas gydymas antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, sukurtas Antiretrovirusinį gydymą vartojančiųjų nėštumų registras. Gydytojai skatinami registruoti savo pacientės šiame registre.

Doravirino tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Tenofoviro dizoproksilio tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai parodė embrionų žuvimo nėštumo pradžioje atvejų padaugėjimą triušiams, bet ne žiurkėms (žr. 5.3 skyrių). Nustatyta, kad lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą. Lamivudinas gali slopinti ląstelių DNR dalijimąsi (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu Delstrigo geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar doravirinas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad doravirinas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Lamivudino buvo nustatyta gydomų moterų žindomų naujagimių ar kūdikių organizmuose. Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams

sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Tenofoviro išsiskiria į motinos pieną. Turimos informacijos apie galimą tenofoviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie Delstrigo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kenksmingo doravirino, lamivudino ar tenofoviro dizoproksilio poveikio vislumui neparodė, kai ekspozicija vaistiniams preparatams buvo didesnė nei susidaranti ekspozicija žmonėms vartojant rekomenduojamas vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Delstrigo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus reikia informuoti, kad Delstrigo vartojimo metu buvo pastebėta nuovargio, galvos svaigimo ir mieguistumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

III fazės klinikinių doravirino ir 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) derinio tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (4 %) ir galvos skausmas (3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant doravirino ir 2 NATI derinį III fazės klinikinių tyrimų (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ir DRIVE AHEAD) metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Su doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Retas	pustulinis išbėrimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	neutropenija*, anemija*, trombocitopenija*
Labai retas	tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Nedažnas	hipofosfatemija, hipokalemija*
Retas	hipomagnezemija, laktacidozė*
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga ¹
Nedažnas	košmarai, depresija ² , nerimas ³ , dirglumas, sumišimo būklė, mintys apie savižudybę

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Retas	agresyvumas, haliucinacijos, adaptacijos sutrikimas, pakitusi nuotaika, somnambulizmas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas
Nedažnas	dėmesio koncentracijos sutrikimas, atminties sutrikimas, parestzijos, padidėjęs raumenų tonusas, prastos kokybės miegas
Labai retas	periferinė neuropatija (arba parestzijos)*
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažnas	hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	kosulys*, nosies sutrikimo simptomai*
Retas	dusulys, tonzilių hipertrofija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas ⁴ , vėmimas, dujų susikaupimas žarnyne
Nedažnas	vidurių užkietėjimas, diskomforto pojūtis pilve ⁵ , pilvo pūtimas, dispepsija, minkštos išmatos ⁶ , virškinimo trakto peristaltikos sutrikimas ⁷ , pankreatitas*
Retas	tiesiosios žarnos tenezmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Retas	kepenų steatozė*, hepatitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	alopecija*, bėrimas ⁸
Nedažnas	niežulys
Retas	alerginis dermatitas, rožinė, angioneurozinė edema*
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	raumenų sutrikimai*
Nedažnas	raumenų skausmas, sąnarių skausmas, rabdomiolizė* [†] , raumenų silpnumas* [†]
Retas	skeleto raumenų skausmas, osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir nedažnai lemianti lūžių atsiradimą)*, miopatija*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažnas	padidėjęs kreatinino kiekis*, proksimalinė inkstų tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą)*
Retas	ūminė inkstų pažeida, inkstų funkcijos sutrikimas, šlapimo takų akmenligė, inkstų akmenligė, ūminis inkstų nepakankamumas*, inkstų nepakankamumas*, ūminė tubulinė nekrozė*, nefritas (įskaitant ūminį intersticinį nefritą)*, nefrogeninis necukrinis diabetas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	nuovargis, karščiavimas*
Nedažnas	astenija, negalavimas
Retas	krūtinės ląstos skausmas, šaltkrėtis, skausmas, troškulys

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Tyrimai	
Dažnas	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ⁹
Nedažnas	padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas, sumažėjusi hemoglobino koncentracija
Retas	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
* Ši nepageidaujama reakcija nebuvo nustatyta kaip su doravirino vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija III fazės klinikinių tyrimų (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) metu, tačiau ji įtraukta į šią lentelę, kadangi yra žinoma nepageidaujama reakcija iš lamivudino (3TC) ir (arba) tenofoviro dizoproksilio (TDF) preparato charakteristikų santraukų. Nurodyta didžiausia dažnio kategorija, įrašyta 3TC arba TDF preparato charakteristikų santraukoje. † Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Ji nėra laikoma susijusia priežastiniais ryšiais su tenofoviro dizoproksilio vartojimu, jeigu pacientui nepasireiškia minėta būklė. ¹ Nemiga apima: nemigą, sunkumą užmigti ir miego sutrikimą. ² Depresija apima: depresiją, prislėgtą nuotaiką, didžiąją depresiją ir persistuojantį depresijos sutrikimą. ³ Nerimas apima: nerimą ir generalizuotą nerimo sutrikimą. ⁴ Pilvo skausmas apima: pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą. ⁵ Diskomforto pojūtis pilve apima: diskomforto pojūtį pilve ir diskomforto pojūtį epigastriume. ⁶ Minkštos išmatos apima: minkštas išmatas ir pakitusias išmatas. ⁷ Virškinimo trakto peristaltikos sutrikimas apima: virškinimo trakto peristaltikos sutrikimą ir sustiprėjusią žarnyno peristaltiką. ⁸ Bėrimas apima: bėrimą, makulinį bėrimą, eritematozinį bėrimą, generalizuotą bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą ir dilgėlinę. ⁹ Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas apima: padidėjusį alanino aminotransferazės aktyvumą ir hepatoceliulinę pažeidimą.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Pieno rūgšties acidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta pieno rūgšties acidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys pieno rūgšties acidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios pieno rūgšties acidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Buvo nustatyta su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra doravirino, vartojimu susijusių sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), tokių kaip toksinė epidermio nekrolizė (TEN), atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio saugumas buvo įvertintas 45 ŽIV-1 infekuotiems vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, kuriems nustatyta virusų supresija arba kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas, jiems dalyvaujant 48 savaitių trukmės atvirajame

tyrime (IMPAACT 2014 [Protokolas 027]). Vaikų populiacijos asmenims nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į stebėtąjį suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Doravirinas

Neturima informacijos apie galimus ūminio doravirino perdozavimo sukeliamus simptomus ar požymius.

Lamivudinas

Kadangi tik nereikšmingas lamivudino kiekis yra pašalinamas (4 valandų trukmės) hemodializės, tęstinės ambulatorinės peritoninės dializės ir automatizuotos peritoninės dializės metu, nėra žinoma, ar lamivudino perdozavimo atveju tęstinė hemodializė galėtų būti kliniškai naudinga.

Tenofoviras dizoproksilis

Tenofoviras dizoproksilis veiksmingai pašalinamas atliekant hemodializę, o jo ekstrakcijos koeficientas yra maždaug 54 %. Suvartojus vieną 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę, po 4 valandų trukmės hemodializės procedūros buvo pašalinta maždaug 10 % skirto tenofoviro dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvirusiniai sisteminio poveikio preparatai, ATC kodas – J05AR24.

Veikimo mechanizmas

Doravirinas

Doravirinas yra piridinono grupės ŽIV-1 nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius; vaistinis preparatas slopina ŽIV-1 dauginimąsi nekonkurenciniu būdu slopindamas ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT). Doravirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β polimerazių ir mitochondrinės DNR γ polimerazės.

Lamivudinas

Lamivudinas yra nukleozidų analogas. Ląstelėse lamivudinas yra fosforilinamas į aktyvųjį 5'-trifosfato metabolitą – lamivudino trifosfatą (3TC-TP). Pagrindinis 3TC-TP veikimo būdas yra AT slopinimas per DNR grandinės sustabdymą po nukleotidų analogo įsiterpimo.

Tenofoviras dizoproksilis

Tenofoviras dizoproksilis yra adenoizino monofosfato neciklinis nukleozido fosfonato diesterio analogas. Iš pradžių vyksta diesterio hidrolizė ir tenofoviras dizoproksilis paverčiamas į tenofovirą, kurį vėliau ląstelės fermentai fosforilina iki aktyvaus metabolito tenofoviro difosfato. Tenofoviro difosfatas slopina ŽIV-1 AT aktyvumą, konkuruodamas su natūraliu substratu deoksiadenozino 5'-trifosfatu, ir įsijungęs į DNR struktūrą sukelia DNR grandinės sustabdymą. Tenofoviro difosfatas yra silpnas žinduolių DNR α , β polimerazių ir mitochondrinės DNR γ polimerazės inhibitorius.

Priešvirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Doravirinas

Doravirinui nustatyta $12,0 \pm 4,4$ nM EC_{50} reikšmė prieš laukinio tipo laboratorines ŽIV-1 padermes, tyrimus atliekant 100 % normalaus žmogaus serumo terpėje ir naudojant MT4-GFP ląsteles. Nustatytas priešvirusinis doravirino aktyvumas prieš daugelį pirminių ŽIV-1 izoliatų (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), kai EC_{50} reikšmės svyravo nuo 1,2 nM iki 10,0 nM. Nebuvo nustatyta antagonistinio antivirusinio doravirino aktyvumo, vaistinio preparato derinant kartu su lamivudinu ir tenofoviru dizoproksiliu.

Lamivudinas

Antivirusinis lamivudino aktyvumas prieš ŽIV-1 buvo įvertintas įvairiose ląstelių kultūrose, įskaitant monocitus ir periferinio kraujo mononuklearines ląsteles (angl. *peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)*), naudojant įprastinius jautrumo tyrimus. EC_{50} reikšmės svyravo nuo 0,003 mikrom iki 15 mikrom (1 mikrom = 0,23 mikrogramo/ml). Lamivudino EC_{50} reikšmių medianos buvo 60 nM (svyravo nuo 20 nM iki 70 nM), 35 nM (svyravo nuo 30 nM iki 40 nM), 30 nM (svyravo nuo 20 nM iki 90 nM), 20 nM (svyravo nuo 3 nM iki 40 nM), 30 nM (svyravo nuo 1 nM iki 60 nM), 30 nM (svyravo nuo 20 nM iki 70 nM), 30 nM (svyravo nuo 3 nM iki 70 nM) ir 30 nM (svyravo nuo 20 nM iki 90 nM), atitinkamai, prieš ŽIV-1 A-G potipius ir O grupės virusus ($n = 3$, išskyrus $n = 2$ B potipiui). Ribavirinas (50 mikrom), vartotas lėtinės HCV infekcijos gydymui, MT-4 ląstelėse sumažino lamivudino anti-ŽIV-1 aktyvumą 3,5 karto.

Tenofoviras dizoproksilis

Antivirusinis tenofoviro aktyvumas prieš laboratoriniu ir klinikiu būdais atrinktas ŽIV-1 padermes buvo ištirtas T limfoblastoidinių ląstelių eilėse, pirminėse monocitų/makrofagų ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Tenofoviro EC_{50} reikšmės svyravo 0,04-8,5 mikrom ribose. Nustatytas antivirusinis tenofoviro aktyvumas ląstelių kultūrose prieš ŽIV-1 A, B, C, D, E, F, G ir O potipius (EC_{50} reikšmės svyravo 0,5-2,2 mikrom ribose).

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Doravirinas

Doravirinui atsparios viruso padermės buvo surinktos ląstelių kultūroje pradedant nuo skirtingų kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1, o taip pat NNATI atsparių ŽIV-1. Nustatytos atsparumą sukeliančios AT aminorūgščių substitucijos buvo tokios: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ir Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ir Y318F substitucijos nulėmė nuo 3,4 karto iki 70 kartų sumažėjusį jautrumą doravirinui. Y318F substitucija derinyje su V106A, V106M, V108I arba F227C nulėmė didesnę jautrumo doravirinui sumažėjimą nei esanti vien Y318F substitucija, kuri nulėmė 10 kartų sumažėjusį jautrumą doravirinui. Dažnos atsparumą NNATI sukeliančios mutacijos (K103N, Y181C) nebuvo atrinktos *in vitro* tyrimui. V106A mutacija (didinanti atsparumo tikimybę maždaug 19 kartų) buvo nustatyta kaip pradinė substitucija B potipio virusuose, o V106A ar M mutacijos – A ir C potipių virusuose. Be to, F227(L/C/V) ar L234I mutacijos nustatytos kartu su V106 substitucijomis (dviguba mutacija didina atsparumo tikimybę > 100 kartų).

Lamivudinas

Lamivudinui atsparios ŽIV-1 padermės buvo surinktos ląstelių kultūroje ir iš lamivudinu gydytų asmenų. Genotipų analizė parodė, kad atsparumas buvo susijęs su specifine aminorūgšties substitucija ŽIV-1 AT kodone 184, kur metioninas buvo pakeistas arba į izoleuciną, arba į valiną (M184V/I).

Tenofoviras dizoproksilis

Tiriant atsparumą tenofovirui surinktose ŽIV-1 padermėse buvo nustatyta K65R substitucija ŽIV-1 AT; dėl šios substitucijos jautrumas tenofovirui sumažėjo 2-4 kartus. Be to, buvo atrinkta ir K70E substitucija ŽIV-1 AT ir ji lėmė nedaug sumažėjusį jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui.

Klinikinių tyrimų metu

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Doravirinas

I III fazės tyrimus, DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD, buvo įtraukti anksčiau negydyti pacientai ($n = 747$), o vienu iš neįtraukimo į tyrimą kriterijų buvo toliau išvardytos NNATI substitucijos: 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.

Atsparumo analizės pogrupyje (jį sudarė tiriamieji asmenys, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR daugiau kaip 400 kopijų/ml, kai nepasireiškė virusologinio atsako arba pacientas anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime, ir kuriems turimi atsparumo duomenys) buvo nustatytas toliau nurodytas naujai pasireiškęs atsparumas.

3 lentelė. Atsparumo išsivystymas iki 96-osios savaitės pagal protokolą apibrėžtoje virusologinio atsako nebuvimo populiacijoje ir anksčiau laiko dalyvavimą tyrime nutraukusiųjų populiacijoje

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NATI* (383)	DRV+r + NATI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Sėkmingas genotipas, n	15	18	32	33
Genotipinis atsparumas:				
DOR ar kontrolinė grupė (DRV ar EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NATI bazinis gydymas	2**	0	6	5
Tik M184I/V	2	0	4	4
Tik K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
* NATI, skirti DOR vartojusiųjų grupėje: FTC/TDF (333) arba ABC/3TC (50); NATI, skirti DRV+r vartojusiųjų grupėje: FTC/TDF (335) arba ABC/3TC (48). ** Tiriamiesiems asmenims skirta FTC/TDF. ABC – abakaviras; FTC – emtricitabinas; DRV – darunaviras; r – ritonaviras.				

Buvo nustatyta viena ar keletas iš toliau išvardytų su atsparumu doravirinui susijusių AT substitucijų: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ir Y318Y/F.

Suaugę pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija

I DRIVE-SHIFT tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija ($N = 670$) ir kuriems anksčiau nebuvo pasireiškęs atsako į gydymą nebuvimas (žr. skyrelį „Klinikinė patirtis“). Vienais iš įtraukimo kriterijų pacientams, kuriems buvo keičiamas gydymas iš schemų su PI arba INI, buvo dokumentuotas genotipinio atsparumo doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui nebuvimas (prieš paskiriant pirmąją gydymo schemą). Neįtraukimo kriterijais buvo nustatytos anksčiau nurodytos NNATI substitucijos (DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD tyrimams), išskyrus AT substitucijas K103N, G190A ir Y181C (jos buvo priimtinos įtraukiant į DRIVE-SHIFT tyrimą). Pacientams, kuriems gydymas buvo keičiamas iš schemų su NNATI, prieš pradedant gydymą buvusio atsparumo genotipavimo dokumentavimas nebuvo reikalaujamas.

DRIVE-SHIFT klinikinio tyrimo laikotarpiu nė vienam tiriamajam asmeniui neatsirado genotipinio ar fenotipinio atsparumo DOR, 3TC ar TDF tiek iš pradžių paskyrus 48 savaičių trukmės gydymą

Delstrigo (iškart gydymą pakeitusių grupėje, N = 447), tiek skiriant 24 savaitių trukmės gydymą Delstrigo (toje grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas vėliau, N = 209). Vienam tiriamajam asmeniui išsivystė AT M184M/I mutacija bei fenotipinis atsparumas 3TC ir FTC, skiriant gydymą pradine schema. Nė vienam iš 24 tiriamųjų asmenų (11 asmenų iškart gydymą pakeitusių grupėje, 13 asmenų gydymą vėliau pakeitusių grupėje), kuriems tyrimo pradžioje jau buvo nustatytos NNATI mutacijos (AT K103N, G190A arba Y181C), iki pat 48-osios savaitės arba dalyvavimo tyrime nutraukimo metu nepasireiškė virusologinio atsako nebuvimas.

Vaikų populiacija

IMPAACT 2014 (Protokolas 027) klinikinio tyrimo duomenimis, nė vienas tiriamasis asmuo, kuriam tyrimo pradžioje buvo nustatyta virusų supresija, neatitiko kriterijų atsparumo analizei atlikti. Vienas tiriamasis asmuo, kuriam anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas ir kuris atitiko protokole apibrėžtus virusologinio atsako nebuvimo kriterijus (t. y. kai 24-ąją savaitę ar vėliau tyrimuose 2 kartus paeiliui plazmoje buvo nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 200 kopijų/ml), buvo ištirtas dėl atsparumo išsivystymo; genotipinio ar fenotipinio atsparumo doravirinui, lamivudinui ar tenofovirui atsiradimo neaptikta.

Kryžminis atsparumas

Nebuvo nustatyta reikšmingo kryžminio atsparumo tarp doravirinui atsparių ŽIV-1 padermių ir lamivudino/emtricitabino ar tenofoviro bei tarp lamivudinui ar tenofovirui atsparių viruso padermių ir doravirino.

Doravirinas

Doravirino poveikis buvo įvertintas nedideliame skaičiui pacientų, kuriems nustatytas atsparumas NNATI (K103N n = 7, G190A n = 1); visiems pacientams 48-ąją savaitę nustatyta virusų supresija iki < 40 kopijų/ml. Ribinės sumažėjusio jautrumo reikšmės, atsirandančios dėl įvairių NNATI substitucijų ir susijusios su klinikinio veiksmingumo sumažėjimu, nenustatytos.

Laboratorinėms ŽIV-1 padermėms, turinčioms dažnas su atsparumu NNATI susijusias mutacijas K103N, Y181C arba K103N/Y181C AT substitucijas, nustatytas mažiau kaip 3 kartus sumažėjęs jautrumas doravirinui, lyginant su laukinio tipo viruso padermėmis, tyrimus atliekant 100 % normalaus žmogaus serume. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis, doravirinas galėjo susilpninti šias su atsparumu NNATI susijusias substitucijas: K103N, Y181C ir G190A, kai susidarydavo kliniškai reikšmingos vaistinio preparato koncentracijos.

Buvo ištirtas 96 skirtingų klinikinių izoliatų, kuriuose buvo su atsparumu NNATI susijusių mutacijų, rinkinys, vertinant jų jautrumą doravirinui 10 % jaučių vaisių serume. Nustatyta, kad klinikiniams izoliatams, kuriuose buvo Y188L substitucija ar V106 substitucijos kartu su A98G, H221Y, P225H, F227C ar Y318F mutacijomis, buvo būdingas daugiau kaip 100 kartų sumažėjęs jautrumas doravirinui. Kitos substitucijos lėmė 5-10 kartų mažesnio jautrumo tikimybę (G190S (5,7 karto), K103N/P225H (7,9 karto), V108I/Y181C (6,9 karto), Y181V (5,1 karto)). 5-10 kartų sumažėjusio jautrumo klinikinė reikšmė nežinoma.

Gydymo metu atsirandančios su atsparumu doravirinui susijusios substitucijos gali lemti kryžminį atsparumą efavirenzui, rilpivirinui, nevirapinui ir etravirinui. Tarp 8 pacientų, kuriems pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu išsivystė didelio laipsnio atsparumas doravirinui, 6 pacientams nustatytas fenotipinis atsparumas EFV ir nevirapinui, 3 pacientams – rilpivirinui, o 3 pacientams nustatytas dalinis atsparumas etravirinui, remiantis *Monogram Phenosense* tyrimo duomenimis.

Lamivudinas

Nustatytas kryžminis atsparumas tarp NATI. M184I/V atsparumą lamivudinui lemianti substitucija sukelia atsparumą emtricitabinui. Lamivudinui atsparūs mutavę ŽIV-1 taip pat buvo kryžmiškai atsparūs didanozinui (ddI). Kai kuriems zidovudino ir didanozino deriniu gydytiems pacientams buvo nustatyta atrinktų padermių, atsparių daugeliui AT inhibitorių, įskaitant lamivudiną.

Tenofoviras dizoproksilis

Nustatytas kryžminis atsparumas tarp NATI. K65R substitucija ŽIV-1 AT, atsiradusi gydant tenofoviru, taip pat buvo nustatoma kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, gydytiems abakaviru arba didanozinu. Nustatyta, kad ŽIV-1 atrinktos padermės su K65R substitucija taip pat buvo mažiau jautrūs emtricitabinui ir lamivudinui. Taigi, pacientams, kurių organizme yra virusų su K65R substitucija, gali pasireikšti kryžminis atsparumas šiems NATI. Kliniškai nustatyta K70E substitucija, atsiradusi gydant tenofoviru dizoproksiliu, lemia sumažėjusį jautrumą abakavirui, didanozinui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. Nustatyta, kad ŽIV-1 atrinktoms padermėms, išskirtoms iš pacientų (n = 20), kurių organizme ŽIV-1 buvo rasta vidutiniškai 3 su atsparumu zidovudinui susijusios AT aminorūgšties substitucijos (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F arba K219Q/E/N), taip pat buvo būdingas 3,1 karto sumažėjęs jautrumas tenofovirui. Pacientams, iš kurių organizmo išskirtuose virusuose buvo rasta L74V AT substitucija ir nebuvo nustatyta su atsparumu zidovudinui susijusių substitucijų (n = 8), pasireiškė sumažėjęs atsakas skiriant tenofoviro dizoproksilio. Turima nedaug duomenų apie pacientus, iš kurių organizmo išskirtuose virusuose buvo rasta ŽIV-1 AT Y115F substitucija (n = 3), Q151M substitucija (n = 2) arba T69 insercija (n = 4); visiems šiems pacientams klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas sumažėjęs atsakas.

Klinikinė patirtis

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Doravirino veiksmingumo duomenys pagrįsti 96 savaitių trukmės duomenų, gautų iš dviejų atsitiktinių imčių, daugiacentrių, dvigubai koduotų, veikliuoju preparatu kontroliuojamų, III fazės klinikinių tyrimų (DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD), analize. Šių tyrimų metu buvo tiriami anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai (n = 1 494). Žiūrėkite į Atsparumo skyrių dėl NNATI substitucijų, kurios buvo vienais iš neįtraukimo į tyrimą kriterijų.

DRIVE-FORWARD tyrimo metu 766 pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino 100 mg arba darunaviro + ritonaviro 800+100 mg kartą per parą, šių preparatų tyrėjo pasirinkimu skiriant kartu su emtricitabinu/tenofoviru dizoproksiliu (FTC/TDF) arba abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC). Tyrimo pradžioje pacientų amžiaus mediana buvo 33 metai (svyravo nuo 18 iki 69 metų), 86 % jų CD4⁺ T ląstelių kiekis buvo didesnis kaip 200 ląstelių/mm³, 84 % jų buvo vyriškosios lyties, 27 % buvo ne baltaodžiai, 4 % nustatyta gretutinė hepatito B ir (arba) C viruso infekcija, 10 % buvo diagnozuota AIDS, 20 % jų ŽIV-1 RNR kiekis buvo didesnis kaip 100 000 kopijų/ml, 13 % skirta ABC/3TC ir 87 % skirta FTC/TDF; šios ypatybės abeiose tiriamosiose grupėse buvo panašios.

DRIVE-AHEAD tyrimo metu 728 pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) arba efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio (EFV/FTC/TDF) kartą per parą. Tyrimo pradžioje pacientų amžiaus mediana buvo 31 metai (svyravo nuo 18 iki 70 metų), 85 % jų buvo vyriškosios lyties, 52 % buvo ne baltaodžiai, 3 % nustatyta gretutinė hepatito B arba C viruso infekcija, 14 % buvo diagnozuota AIDS, 21 % jų ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 12 % CD4⁺ T ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/mm³; šios ypatybės abeiose tiriamosiose grupėse buvo panašios.

DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD tyrimų metu nustatytos 48-osios ir 96-osios savaitių išeitys pateiktos 4 lentelėje. Nustatytas nuoseklus vaistinių preparatų schemų su doravirinu veiksmingumas, vertinant pagal visus demografinius ir pradinius prognostinius veiksnius.

4 lentelė. Pagrindžiamųjų tyrimų veiksmingumo rodikliai (< 40 kopijų/ml, Momentinis vertinimo pobūdis)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NATI (383)	DRV+r + 2 NATI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48-oji savaitė	83 %	79 %	84 %	80 %

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Skirtumas (95 % PI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96-oji savaitė*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Skirtumas (95 % PI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
48-osios savaitės išeitys (< 40 kopijų/ml) pagal pradinį veiksnį				
ŽIV-1 RNR kopijų/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4 kiekis, ląstelių/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 %)
NATI bazinis gydymas				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NT	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NT	
Viruso potipis				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Ne-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Vidutinis CD4 pokytis nuo pradinių reikšmių				
48-oji savaitė	193	186	198	188
96-oji savaitė	224	207	238	223

* Atliekant 96-osios savaitės duomenų analizę nebuvo įtraukiami duomenys tų tiriamųjų asmenų, kuriems neturėta ŽIV-1 RNR rodmenų.

Suaugę pacientai, kuriems nustatyta virusų supresija

Pradinės gydymo schemas, kurią sudarė du nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai derinyje su ritonaviru ar kobicistatu sustiprintu PI, arba su kobicistatu sustiprintu elvitegraviru, arba su NNATI, keitimo į gydymą Delstrigo veiksmingumas buvo ištirtas atlikus atsitiktinių imčių, atvirąjį klinikinį tyrimą (DRIVE-SHIFT); į šį tyrimą buvo įtraukti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, kuriems buvo nustatyta virusų supresija. Tiriamiesiems asmenims turėjo būti pasiekta virusų supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml) iki klinikinio tyrimo pradžios jiems bent 6 mėnesius skiriant pradinę gydymo schemą, taip pat jiems anksčiau neturėjo būti nustatyta virusologinio atsako nebuvimo ir turėjo būti dokumentuotas AT substitucijų, lemiančių atsparumą doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui, nebuvimas (žr. skyrelį „Atsparumas“). Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir vieniems gydymas į Delstrigo buvo pakeistas jau nuo tyrimo pradžios [N = 447, Gydymo keitimo iškart grupė (GKIG)], o kitiems buvo tęsiamas gydymas pradine schema iki 24-osios savaitės ir tuomet gydymas buvo keičiamas į Delstrigo [N = 223, Gydymo keitimo vėliau grupė (GKVG)]. Tyrimo pradžioje tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 43 metai, 16 % jų buvo moteriškosios lyties, o 24 % tiriamųjų asmenų buvo ne baltodžiai.

DRIVE-SHIFT tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydymą iškart pakeitus į Delstrigo veiksmingumo rodmenys 48-ąją savaitę buvo ne prastesni nei 24-ąją savaitę nustatyti rodmenys toje grupėje, kurios tiriamiesiems asmenims buvo tęsiamas gydymas pradine schema, vertinant pagal tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalį. Gydymo rezultatai nurodyti 5 lentelėje. Panašūs rezultatai buvo stebimi, lyginant abi tiriamąsias grupes 24-ąją tyrimo savaitę.

5 lentelė. DRIVE-SHIFT tyrimo veiksmingumo rodikliai (Momentinis vertinimo pobūdis)

Išeitys	Delstrigo kartą per parą GKIG 48-oji savaitė N = 447	Pradinė schema GKVG 24-oji savaitė N = 223
ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml	90 %	93 %
GKIG-GKVG, skirtumas (95 % PI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Tiriamųjų asmenų, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalis (%) pagal vartotą pradinę gydymo schemą		
Ritonaviru arba kobicistatu sustiprintas PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistatu sustiprintas elvitegraviras	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNATI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Tiriamųjų asmenų, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 40 kopijų/ml, dalis (%) pagal pradinį CD4 ⁺ T ląstelių kiekio rodmenį (ląstelių/mm ³)		
< 200 ląstelių/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 ląstelių/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ŽIV-1 RNR kiekis ≥ 40 kopijų/ml [†]	3 %	4 %
Neturima virusologinių duomenų pasirinktu laikotarpiu	8 %	3 %
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl NR ar mirties [‡]	3 %	0
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kitų priežasčių [§]	4 %	3 %
Dalyvauja tyrime, tačiau trūksta duomenų pasirinktu laikotarpiu	0	0

* 95 % PI intervalas gydymo grupių skirtumui buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuojant koreguotąjį *Mantel-Haenszel* metodą.

[†] Įskaitant tiriamuosius asmenis, kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą ar dalyvavimą tyrime iki 48-osios savaitės GKIG arba iki 24-osios savaitės GKVG dėl nepakankamo veiksmingumo arba veiksmingo poveikio išnykimo, bei tuos tiriamuosius asmenis, kuriems ŽIV-1 RNR kiekis buvo ≥ 40 kopijų/ml 48-ąją savaitę GKIG arba 24-ąją savaitę GKVG.

[‡] Įskaitant tiriamuosius asmenis, kurie nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamo reiškinių (NR) pasireiškimo ar dėl mirties, ir dėl to pasirinktu laikotarpiu nebuvo galima gauti virusologinio atsako duomenų skiriant gydymą.

[§] Kitos priežastys apima šias: tiriamasis asmuo neatvyko stebėjimo vizitui, netinkamai vartojo tiriamojo vaistinio preparato, dalyvavimas tyrime nutrauktas gydytojo sprendimu, nustatytas nukrypimas nuo tyrimo protokolo, dalyvavimas tyrime nutrauktas tiriamojo asmens pageidavimu.

Pradinė gydymo schema – ritonaviru arba kobicistatu sustiprintas PI (būtent atazanaviras, darunaviras ar lopinaviras), arba kobicistatu sustiprintas elvitegraviras, arba NNATI (būtent efavirenzas, nevirapinas ar rilpivirinas), kiekvieną iš jų skiriant derinyje su dviem NATI.

Dalyvavimo tyrime nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo

DRIVE-AHEAD tyrimo duomenimis, Delstrigo vartojusiųjų grupėje mažesnė pacientų dalis nutraukė dalyvavimą tyrime iki 48-osios savaitės dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių (3,0 %), lyginant su EFV/FTC/TDF grupe (6,6 %).

Vaikų populiacija

DOR/3TC/TDF veiksmingumas buvo įvertintas atlikus atvirąjį, vienos atšakos klinikinį tyrimą su ŽIV-1 infekuotais vaikų populiacijos pacientais nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų (IMPAACT 2014 [Protokolas 027]).

Tyrimo pradžioje asmenų amžiaus mediana buvo 15 metų (svyravo nuo 12 iki 17 metų), 58 % jų buvo moteriškosios lyties, 78 % buvo azijiečiai, o 22 % buvo juodaodžiai. CD4+ T ląstelių kiekio mediana buvo 713 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 84 iki 1 397 ląstelių/mm³). Pradėjus skirti gydymą DOR/3TC/TDF, 95 % asmenų (41 iš 43), kuriems buvo nustatyta virusų supresija, ši supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml) išliko ir toliau 24-ąją savaitę, o 93 % asmenų (40 iš 43) ši supresija (ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml) išliko 48-ąją savaitę.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Delstrigo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant žmogaus imunodeficitą viruso-1 (ŽIV-1) sukeltą infekciją. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nevalgius paskyrus vieną doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio tabletę kaip vienkartinę dozę sveikiems tiriamiesiems asmenims (N = 24), nustatytos panašios ekspozicijos doravirinui, lamivudinui ir tenofovirui, kaip ir susidarančios ekspozicijos vartojant doravirino tabletes (100 mg) kartu su lamivudino tabletėmis (300 mg) ir tenofoviro dizoproksilio tabletėmis (245 mg). Paskyrus vieną Delstrigo tabletę su labai riebiu maistu sveikiems savanoriams asmenims, doravirino C₂₄ rodmuo padidėjo 26 %, tuo tarpu AUC ir C_{max} rodmenys reikšmingai nepakito. Vartojant su labai riebiu maistu, lamivudino C_{max} rodmuo sumažėjo 19 %, tuo tarpu AUC rodmuo reikšmingai nepakito. Vartojant su labai riebiu maistu, tenofoviro C_{max} rodmuo sumažėjo 12 %, o AUC rodmuo padidėjo 27 %. Šie farmakokinetikos skirtumai nėra kliniškai reikšmingi.

Doravirinas

Doravirino farmakokinetinės savybės buvo ištirtos sveikiems savanoriams asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams. Doravirino farmakokinetinės savybės sveikiems savanoriams asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams buvo panašios. Vaistinio preparato skiriant kartą per parą, pusiausvyrinė apykaita paprastai nusistovėdavo 2-ąją dieną, o akumuliacijos santykiai pagal AUC₀₋₂₄, C_{max} ir C₂₄ rodmenis buvo 1,2-1,4. Doravirino farmakokinetinės savybės, nustatytos nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai po 100 mg vaistinio preparato dozės skyrimo kartą per parą ŽIV-1 infekuotiems pacientams, remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės duomenimis, pateikiamos toliau.

Rodmuo GV (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg•val./ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirino 100 mg dozė kartą per parą	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GV – geometrinis vidurkis, % CV – geometrinis variabilumo koeficientas

Absorbcija

Vaistinio preparato vartojant per burną, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 2 valandoms po dozės vartojimo. Apskaičiuotasis absoliutusias doravirino biologinis prieinamumas yra maždaug 64 % (vartojant 100 mg tabletes).

Pasiskirstymas

Paskyrus vaistinio preparato mikrodozę į veną, doravirino pasiskirstymo tūris yra 60,5 litro. Maždaug 76 % doravirino prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, doravirinas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A fermentui.

Eliminacija

Doravirinas

Doravirino pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 15 valandų. Doravirinas daugiausia eliminuojamas vykstant oksidaciniais metabolizmo procesams dalyvaujant CYP3A4 fermentui. Nepakitusio vaistinio preparato išsiskyrimas su tulžimi gali sudaryti tam tikrą eliminuojamo doravirino dalį, tačiau nesitikima, kad šis eliminacijos būdas būtų reikšmingas. Nepakitusio vaistinio preparato su šlapimu išsiskiria tik nežymi dalis.

Lamivudinas

Pavartojus per burną, lamivudinas greitai absorbuojamas ir ekstensyviai pasiskirsto. Paskyrus per burną kartotines lamivudino 300 mg dozes kartą per parą 7 dienas 60 sveikų savanorių asmenų, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai $C_{\max}$ rodmuo ($C_{\max,ss}$) buvo $2,04 \pm 0,54$ mikrogramo/ml (vidurkis $\pm$ SN), o 24 valandų pusiausvyrinės apykaitos AUC rodmuo ($AUC_{24,ss}$) buvo $8,87 \pm 1,83$ mikrogramo•val./ml. Lamivudino su plazmos baltymais susijungia nedaug. Maždaug 71 % intraveninės lamivudino dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Lamivudino metabolizmas yra nereikšmingas vaistinio preparato eliminacijos mechanizmas. Žmonėms vienintelis žinomas vaistinio preparato metabolitas yra trans-sulfoksido metabolitas (sudarantis maždaug 5 % per burną pavartotos dozės po 12 valandų). Daugelio vienkartinės vaistinio preparato dozės tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais ar sveikais savanoriais asmenimis, kuriems 24 valandas po vaistinio preparato vartojimo buvo imami serumo mėginiai, duomenimis, nustatytas vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) svyravo nuo 5 iki 7 valandų. ŽIV-1 infekuotiems pacientams nustatytas bendrasis klirensas buvo $398,5 \pm 69,1$ ml/min. (vidurkis $\pm$ SN).

Tenofoviras dizoproksilis

Per burną nevalgius paskyrus vieną 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę ŽIV-1 infekuotiems asmenims, $C_{\max}$ rodmuo buvo pasiekiamas per vieną valandą. $C_{\max}$ ir AUC rodmenys buvo atitinkamai $0,30 \pm 0,09$ mikrogramo/ml ir $2,29 \pm 0,69$ mikrogramo•val./ml. Tiriamiesiems asmenims tenofoviro dizoproksilio vartojant per burną nevalgius, biologinis tenofoviro prieinamumas yra maždaug 25 %. Mažiau kaip 0,7 % tenofoviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais *in vitro*, kai tenofoviro koncentracija yra 0,01-25 mikrogramo/ml. Maždaug 70-80 % intraveninės tenofoviro dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu per 72 valandas nuo vaistinio preparato skyrimo. Tenofoviras eliminuojamas vykstant ir filtracijai glomeruluose, ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose, o vaistinio preparato klirensas per inkstus suaugusiems asmenims, kurių KrKl yra didesnis kaip 80 ml/min., yra $243,5 \pm 33,3$ ml/min. (vidurkis $\pm$ SN). Pavartojus per burną, galutinis tenofoviro pusinis laikas yra maždaug 12-18 valandų. *In vitro* atlikti tyrimai rodo, kad nei tenofoviras dizoproksilis, nei tenofoviras nėra CYP450 fermentų substratai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Doravirinas

Doravirino išsiskyrimas pro inkstus yra nežymus. Tyrimo metu buvo lyginami 8 tiriamieji asmenys, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, su 8 tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi; nustatyta, kad po vienos dozės vartojimo ekspozicija doravirinui buvo 31 % didesnė asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Populiacinės farmakokinetikos analizės (į kurią buvo įtraukti asmenys su KrKl tarp 17 ml/min. ir 317 ml/min.) duomenimis nustatyta, kad inkstų funkcija neturi kliniškai reikšmingos įtakos doravirino farmakokinetikai. Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems atliekama dializė (žr. 4.2 skyrių).

Lamivudinas

Atlikti tyrimai rodo, kad pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, lamivudino koncentracija plazmoje (AUC) padidėja dėl sumažėjusio vaistinio preparato klirensa. Remiantis šiais duomenimis apie lamivudiną, Delstrigo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems $KrCl$ yra < 50 ml/min.

Tenofoviras dizoproksilis

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV neinfekuotų suaugusių asmenų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Šio sutrikimo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu $KrCl$ (normali inkstų funkcija vertinta, kai $KrCl > 80$ ml/min.; lengvo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – $KrCl = 50-79$ ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – $KrCl = 30-49$ ml/min.; sunkus inkstų funkcijos sutrikimas – $KrCl = 10-29$ ml/min.). Lyginant su asmenimis, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng•val./ml asmenims, kurių $KrCl > 80$ ml/min., iki 3 064 (30 %) ng•val./ml, 6 009 (42 %) ng•val./ml ir 15 985 (45 %) ng•val./ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Tenofoviro farmakokinetika nehemodializuojamiems suaugusiems pacientams, kurių $KrCl$ yra < 10 ml/min., ir galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, gydomiems peritonine ar kitos formos dialize, tirta nebuvo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Doravirinas

Doravirinas daugiausia metabolizuojamas ir eliminuojamas kepenyse. Tyrimo metu buvo lyginami 8 tiriamieji asmenys, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (klasifikuojamas kaip B klasės pagal *Child-Pugh*, pirmiausia dėl didesnių encefalopatijos ir ascito įvertinimo balų), su 8 tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo nesutrikusi; šio tyrimo metu kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Doravirino poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2 skyrių).

Lamivudinas

Farmakokinetinės lamivudino savybės buvo ištirtos asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Sutrikusi kepenų funkcija farmakokinetiniams vaistinio preparato rodikliams įtakos nedarė. Lamivudino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra dekompensuota kepenų liga, neištirti.

Tenofoviras dizoproksilis

Buvo ištirta tenofoviro farmakokinetika, paskyrus 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę ŽIV neinfekuotiems asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp asmenų, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, ir tų, kurių kepenų funkcija buvo nesutrikusi.

Vaikų populiacija

Nustatytos vidutinės doravirino ekspozicijos 54 vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir sveriantiems bent 35 kg, kuriems IMPAACT 2014 (Protokolas 027) tyrimo metu buvo skiriama doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio, buvo panašios kaip ir suaugusiesiems, kuriems buvo skiriama doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio. Lamivudino ir tenofoviro ekspozicijos vaikų populiacijos asmenims, kuriems buvo skiriama doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio, buvo panašios kaip ir suaugusiesiems, kuriems buvo skiriama lamivudino ir tenofoviro dizoproksilio (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Doravirino, lamivudino ir tenofoviro farmakokinetikos rodmenys nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nustatyti skiriant doravirino ar doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoprosilio ŽIV infekuotiems vaikų populiacijos pacientams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir sveriantiems bent 35 kg

Rodmuo*	Doravirinas [†]	Lamivudinas [‡]	Tenofoviras [‡]
AUC ₀₋₂₄ (μg•val/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)

*Pateikti geometriniai vidurkiai (% CV – geometrinis variacijos koeficientas)
[†]Iš populiacinės farmakokinetikos analizės duomenų (n = 54)
[‡]Iš stiprinamosios farmakokinetikos analizės duomenų (n = 10)
Santrumpos: AUC – plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive; C_{max} – didžiausioji koncentracija; C₂₄ – koncentracija po 24 valandų

Senyvi asmenys

Nors buvo įtrauktas tik nedidelis skaičius 65 metų ar vyresnių tiriamųjų asmenų (n = 36), I fazės klinikinio tyrimo metu ar populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų bent 65 metų amžiaus asmenims, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų asmenimis. Lamivudino ir tenofoviro farmakokinetikos vyresniems kaip 65 metų asmenims neištirtos. Dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Kliniškai reikšmingų doravirino, lamivudino ir tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties asmenų nenustatyta.

Rasė

Doravirinas

Kliniškai reikšmingų doravirino farmakokinetikos skirtumų tarp skirtingų rasių asmenų nenustatyta, remiantis doravirino populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis sveikiems asmenims ir ŽIV-1 infekuotiems pacientams.

Lamivudinas

Reikšmingų ar kliniškai svarbių rasinių lamivudino farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Tenofoviras dizoprosilis

Tyrimuose dalyvavo nepakankamas skaičius kitų rasių ar etninių grupių asmenų (kitų nei europidai), kad būtų įmanoma tinkamai nustatyti galimus farmakokinetikos skirtumus tarp šių populiacijų, pasireiškiančius po tenofoviro dizoprosilio vartojimo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis reprodukcijai

Doravirinas

Buvo atlikti per burną vartojamo doravirino poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, kai ekspozicijos maždaug 9 kartus (žiurkėms) ir 8 kartus (triušiams) viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD). Šių tyrimų metu nebuvo nustatyta poveikio embrionams ar vaisiams (žiurkėms ir triušiams) arba prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi (žiurkėms). Su nėščiomis žiurkių ir triušių patelėmis atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad doravirino patenka į vaisių pro placentos barjerą, o vaistinio preparato koncentracija vaisiaus

plazmoje sudaro iki 40 % (triušiams) ir iki 52 % (žiurkėms) patelių plazmoje nustatytų koncentracijų, išmatuotų 20-ąją gestacijos dieną.

Vaistinio preparato paskyrus per burną, doravirino išsiskyrė į laktuojančių žiurkių patelių pieną, o vaistinio preparato koncentracija piene buvo maždaug 1,5 karto didesnė nei patelių plazmoje nustatytos koncentracijos.

Lamivudinas

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu teratogeninio lamivudino poveikio nenustatyta, tačiau buvo požymių, rodančių ankstyvų embrionų žūčių padažnėjimą triušiams, kai pasireiškė santykinai maža sisteminė ekspozicija, panaši į susidarančią žmonėms. Toks poveikis nebuvo stebėtas žiurkėms, net ir pasireiškiant labai didelei sisteminei ekspozicijai.

Tenofoviras dizoproksilis

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimus, duodant toksines patelių dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Kancerogeninis poveikis

Doravirinas

Ilgalaikių per burną vartojamo doravirino kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, jokių kancerogeninio poveikio požymių nenustatyta, kai apskaičiuotosios ekspozicijos iki 6 kartų (pelėms) ir iki 7 kartų (žiurkėms) viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant ŽRD.

Lamivudinas

Ilgalaikių lamivudino kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, jokių kancerogeninio poveikio požymių nenustatyta, kai ekspozicijos iki 12 kartų (pelėms) ir iki 57 kartų (žiurkėms) viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant ŽRD.

Tenofoviras dizoproksilis

Atliekant geriamojo vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra reikšmingi.

Mutageninis poveikis

Doravirinas

In vitro ar *in vivo* atliktų tyrimų rinkinio duomenimis, doravirinas nebuvo genotoksiškas.

Lamivudinas

Nustatytas lamivudino mutageninis poveikis atliekant L5178Y pelių limfomos tyrimą ir klastogeninis poveikis atliekant citogenetinį tyrimą naudojant žmogaus limfocitų kultūrą. Mutageninis lamivudino poveikis nepasireiškė atliekant mikrobų mutageniškumo tyrimą, *in vitro* ląstelių transformacijos tyrimą, žiurkių mikrobranduolių testą, žiurkių kaulų čiulpų citogenetinį tyrimą ir pakitusios DNR sintezės žiurkių kepenyse tyrimą.

Tenofoviras dizoproksilis

Nustatytas mutageninis tenofoviro dizoproksilio poveikis atliekant *in vitro* pelių limfomos tyrimą, tačiau toks poveikis nepasireiškė atliekant *in vitro* bakterijų mutageniškumo tyrimą (*Ames* testą). Atliekant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą ir vaistinio preparato skiriant žiurkių patinams, mutageninis tenofoviro dizoproksilio poveikis nepasireiškė.

Vaisingumo sutrikimas

Doravirinas

Su žiurkėmis atlikto tyrimo duomenimis, doravirino poveikio vislumui, poravimosi elgsenai ar ankstyvajam embrionų vystymuisi nenustatyta, kai ekspozicija iki 7 kartų viršijo ekspoziciją žmonėms, susidarančią vartojant ŽRD.

Lamivudinas

Su žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, neigiamo lamivudino poveikio patinų ir patelių vislumui nenustatyta.

Tenofoviras dizoproksilis

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vislumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta.

Kartotinių dozių toksiškumas

Doravirinas

Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio tyrimų metu skiriant doravirino, toksinio poveikio nenustatyta.

Lamivudinas

Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio tyrimų metu skiriant dideles lamivudino dozes, nebuvo nustatyta jokio toksinio poveikio svarbiausiems organams. Didžiausių skirtų dozių ribose nustatytas nežymus poveikis kepenų ir inkstų funkcijų rodikliams bei retkarčiais pastebėtas kepenų svorio sumažėjimas. Nustatyti kliniškai reikšmingi poveikiai buvo raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas ir neutropenija.

Tenofoviras dizoproksilis

Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jauniems suaugusiems šunims ir žiurkėms pasireiškė tuomet, kai ekspozicijos buvo ≥ 5 kartus didesnės nei vaikams ar suaugusiems pacientams susidarančios ekspozicijos; infekuotiems beždžionių jaunikliams toksinis poveikis kaulams pasireiškė tik susidarius labai didelėms ekspozicijoms (≥ 40 kartų didesnėms nei pacientams susidarančios ekspozicijos) po vaistinio preparato leidimo po oda. Su žiurkėmis ir beždžionėmis atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad dėl vaistinio preparato poveikio sumažėjo fosfatų absorbcija žarnyne ir dėl to galimai pasireiškė antrinis KMT sumažėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Karnaubo vaškas (E903)

Hipromeliozė (E464)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas (E1518)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke ir buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Neišimkite sausiklio. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje dėžutėje yra didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silicio gelio sausikliais.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių pakuotės:

- 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių;
- 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. lapkričio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino, 300 mg lamivudino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną. Tabletę nuryti nepažeistą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Delstrigo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg doravirino, 300 mg lamivudino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Tabletę nuryti nepažeistą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

doravirinas/lamivudinas/tenofoviras dizoproksilis
(*doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Delstrigo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Delstrigo
3. Kaip vartoti Delstrigo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Delstrigo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Delstrigo ir kam jis vartojamas

Kas yra Delstrigo

Delstrigo vartojamas ŽIV („žmogaus imunodeficito viruso“) sukeltai infekcijai gydyti. Jis priklauso „antiretrovirusiniais vaistais“ vadinamų vaistų grupei.

Delstrigo sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- doravirino – ne-nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus (NNATI);
- lamivudino – nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus (NATI);
- tenofoviro dizoproksilio – nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus (NATI).

Kam Delstrigo vartojamas

Delstrigo vartojamas ŽIV sukeltai infekcijai gydyti suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 35 kg. ŽIV yra virusas, sukeliantis AIDS (įgytą imunodeficito sindromą, angl. *acquired immune deficiency syndrome*). Nevartokite Delstrigo, jeigu gydytojas Jums nurodė, kad Jums infekciją sukeliantis virusas yra atsparus bet kuriai iš Delstrigo sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų.

Kaip Delstrigo veikia

Delstrigo veikia apsaugodamas, kad Jūsų organizme nesidaugintų ŽIV virusai. Vaistas Jums padeda:

- mažindamas ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (tai vadinama „virusų kiekiu“ Jūsų organizme);
- didindamas baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų CD4⁺ T, kiekį. Dėl to Jūsų imuninė sistema gali sustiprėti. Tai gali sumažinti Jūsų ankstyvojo mirtingumo riziką ar galimybę susirgti infekcijomis, kurių gali pasireikšti dėl Jūsų imuninės sistemos nusilpimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Delstrigo

Delstrigo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija doravirinui, lamivudinui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:
 - karbamazepino, okskarbazepino, fenobarbitalio, fenitoino (vaistų nuo traukulių);
 - rifampicino, rifapentino (vaistų nuo tuberkuliozės);
 - jonažolės (*Hypericum perforatum*, augalinio preparato, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti) arba preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės;
 - mitotano (vėžiui gydyti skirto vaisto);
 - enzalutamido (prostatos vėžiui skirto vaisto);
 - lumakaftoro (cistinei fibrozei gydyti skirto vaisto).

Nevartokite Delstrigo, jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Delstrigo pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir Delstrigo“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Delstrigo.

Sunkios odos reakcijos

Buvo nustatyta su Delstrigo vartojimu susijusių sunkių odos reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės, pasireiškimo atvejų. Jeigu pastebėtumėte bet kokių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų (nurodytų 4 skyriuje), nedelsdami nutraukite Delstrigo vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.

Hepatito B infekcijos paūmėjimas

Jeigu esate užsikrėtę ir ŽIV ir hepatito B virusu, Jūsų hepatitas B gali pasunkėti, jeigu nutrauksite Delstrigo vartojimą. Nutraukus gydymą Jums gali reikėti keletą mėnesių kartoti kraujo tyrimus. Aptarkite su gydytoju hepatito B infekcijos gydymą.

Naujai pasireiškę ar pasunkėję inkstų sutrikimai, įskaitant inkstų nepakankamumą

Kai kuriems Delstrigo vartojantiems asmenims gali pasireikšti šių sutrikimų. Prieš pradėdamas skirti gydymą Delstrigo ir gydymo šiuo vaistu metu gydytojas Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti Jūsų inkstų funkciją.

Kaulų sutrikimai

Kai kuriems Delstrigo vartojantiems asmenims gali pasireikšti šių sutrikimų. Kaulų sutrikimai apima kaulų skausmą, kaulų suminkštėjimą ar suplonėjimą (ir dėl to gali įvykti lūžiai). Taip pat gali pasireikšti sąnarių ar raumenų skausmo bei raumenų silpnumo atvejų. Gydytojas gali paskirti atlikti papildomų tyrimų, kad galėtų ištirti Jūsų kaulus.

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

Toks reiškinys gali pasireikšti, kai pradėsite vartoti vaistų nuo ŽIV, įskaitant Delstrigo. Jūsų imuninė sistema gali sustiprėti ir pradėti kovoti su infekcijomis, kurios ilgą laiką slapta tūnojo Jūsų organizme. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pradėjus vartoti vaisto nuo ŽIV Jums atsirastų bet kokių naujų simptomų.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams.

Delstrigo vartojimas jaunesniems kaip 12 metų ar sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Delstrigo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai reikalinga todėl, kad kiti vaistai gali įtakoti Delstrigo poveikį, o Delstrigo vartojimas gali įtakoti kai kurių kitų kartu vartojamų vaistų poveikį.

Kai kurių vaistų kartu su Delstrigo vartoti draudžiama. Jie išvardyti poskyryje „Delstrigo vartoti negalima“.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami kartu su Delstrigo vartoti toliau išvardytų vaistų, kadangi gydytojui gali tekti koreguoti Jūsų vartojamų vaistų dozes:

- bozentano (plaučių ligoms gydyti skirto vaisto);
- dabrafenibo (odos vėžiui gydyti skirto vaisto);
- lesinurado (podagrai gydyti skirto vaisto);
- modafinilio (pernelyg stipriam mieguistumui gydyti skirto vaisto);
- nafcilino (kai kurioms bakterinėms infekcijoms gydyti skirto vaisto);
- rifabutino (kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti skirto vaisto);
- telotristato etilo (karcinoidiniu sindromu sergantiems asmenims viduriavimui gydyti skirto vaisto);
- tioridazino (psichikos sutrikimams, tokiems kaip šizofrenija, gydyti skirto vaisto).

Jeigu gydytojas nusprendžia, kad Jūs turėtumėte šių vaistų vartoti kartu su Delstrigo, gydytojas paskirs Jums kasdien vartoti 100 mg doravirino tabletę, praėjus maždaug 12 valandų nuo Delstrigo dozės vartojimo.

Gydytojas gali paskirti Jums atlikti kraujo tyrimus arba stebėti Jūsų būklę dėl galimo šalutinio poveikio pasireiškimo, jeigu kartu su Delstrigo vartojate toliau nurodytų vaistų:

- ledipasviro/sofosbuviro (hepatito C infekcijai gydyti skirtų vaistų);
- sirolimuzo (Jūsų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos skirto vaisto);
- sofosbuviro/velpatasviro (hepatito C infekcijai gydyti skirtų vaistų);
- takrolimuzo (Jūsų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos skirto vaisto);
- vaistų (paprastai skysčių), kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitų cukraus alkoholių (pavyzdžiui, ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu jų vartojama reguliariai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl Delstrigo vartojimo rizikos ir naudos. Delstrigo nėštumo metu geriau nevartoti. Taip yra todėl, kad vaisto poveikis nėštumo metu neištirtas ir nėra žinoma, ar Delstrigo gali pakenkti nėščių moterų kūdikiui.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Laikykitės atsargumo priemonių prieš vairuodami, važiuodami dviračiu ar valdydami mechanizmus, jeigu po šio vaisto vartojimo jaučiate nuovargį, galvos svaigimą ar mieguistumą.

Delstrigo tablečių sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Delstrigo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Visai ŽIV infekcijos gydymo schemai pakanka vartoti tik Delstrigo tabletes.

Kokią dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė kartą per parą. Jeigu kartu vartojate tam tikrų vaistų, gydytojas gali Jums paskirti vartoti kitokį doravirino kiekį. Žiūrėkite poskyrį „Kiti vaistai ir Delstrigo“, kuriame pateiktas šių vaistų sąrašas.

Šio vaisto vartojimas

- Nurykite visą tabletę (jos netraiškykite ir nekramtykite).
- Šį vaistą galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Delstrigo dozę?

Nevartokite didesnės dozės nei rekomenduojama. Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Delstrigo

- Svarbu, kad nepraleistumėte Delstrigo dozių vartojimo.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, išgerkite ją iškart prisiminę. Tačiau jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę vartokite įprastu laiku. Vėliau tęskite gydymą įprasta schema.
- Negalima vartoti dviejų Delstrigo dozių tuo pat metu, norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu nesate tikri, ką reikėtų daryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Delstrigo

Nepritrūkite Delstrigo. Prieš baigiant vartoti visas Delstrigo tabletes, kreipkitės į gydytoją dėl pakartotinio recepto išrašymo.

Jeigu nutrauksite Delstrigo vartojimą, gydytojui reikės dažnai tikrinti Jūsų sveikatos būklę, taip pat jis paskirs keletą mėnesių reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų įvertinti Jūsų organizme esančią ŽIV infekciją. Jeigu esate užsikrėtę ir ŽIV infekcija, ir hepatito B infekcija, tuomet ypatingai svarbu, kad nenutrauktumėte gydymo Delstrigo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Kai kuriems pacientams nutraukus lamivudino ar tenofoviro dizoproksilio (dviejų iš trijų Delstrigo sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų) vartojimą, kraujo tyrimai ar pasireiškę simptomai rodė, kad hepatito infekcija pasunkėjo. Nutraukus Delstrigo vartojimą, gydytojas gali rekomenduoti atnaujinti gydymą nuo hepatito B. 4 mėnesius po gydymo nutraukimo Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, kad gydytojas galėtų patikrinti Jūsų kepenų funkciją. Kai kuriems išplitusia kepenų liga ar ciroze sergantiems pacientams gydymo nutraukti nerekomenduojama, kadangi tai gali sukelti hepatito pasunkėjimą, ir ši būklė gali lemti pavojų gyvybei.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nedelsdami nutraukite Delstrigo vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų simptomų: rausvas nepakilusias, į taikinį panašias ar apskritas dėmes ant liemens, kurių centre dažnai gali būti pūslių, odos lupimąsi, opas burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, ant lytinių organų ar ant akių. Šių sunkių odos išbėrimą gali lydėti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (tai Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės požymiai). Šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- nenormalūs sapnai, sunkumas užmigti (nemiga);
- galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas;
- kosulys, nosies sutrikimo simptomai;
- šleikštulys (pykinimas), viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas, dujų susikaupimas žarnyne;
- plaukų slinkimas, bėrimas;
- raumenų sutrikimo simptomai (skausmas, sustingimas);
- nuovargio jausmas, karščiavimas.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- padidėjusį kepenų fermentų (ALT) aktyvumą.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų:

- košmarai, depresija, nerimas, dirglumas, sumišimas, mintys apie savižudybę;
- dėmesio koncentracijos sutrikimas, atminties sutrikimas, ilgčiojimo pojūtis plaštakose ir pėdose, raumenų sustingimas, pablogėjusi miego kokybė;
- padidėjęs kraujospūdis;
- vidurių užkietėjimas, diskomforto pojūtis pilve, išpūstas pilvas (pilvo pūtimas), nevirškinimas, minkštos išmatos, skrandžio spazmai, dažnas tuštinimasis, kasos uždegimas (pankreatitas) (sukeliantis pilvo skausmą ir vėmimą);
- niežulys;
- sąnarių skausmas, raumenų audinio irimas, raumenų silpnumas;
- silpnumo pojūtis, bendrojo negalavimo pojūtis.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių kiekį (neutropeniją);
- sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (anemiją);
- sumažėjusį kraujo plokštelių (trombocitų) kiekį kraujyje (dėl to Jums gali greičiau prasidėti kraujavimas);
- sumažėjusį fosfatų kiekį;
- sumažėjusį kalio kiekį kraujyje;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje;
- padidėjusį kepenų fermentų (AST) aktyvumą;
- padidėjusį lipazės aktyvumą;
- padidėjusį amilazės aktyvumą;
- sumažėjusį hemoglobino kiekį.

Raumenų skausmas, raumenų silpnumas ir sumažėję kalio ar fosfatų kiekiai kraujyje gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų:

- agresyvumas, haliucinacijos, sunkumas prisitaikyti prie pokyčių, pakitusi nuotaika, vaikščiojimas per miegus;
- pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjusios tonzilės;
- nevisiško pasituštinimo pojūtis;

- padidėjusios kepenys ar suriebėjusios kepenys, odos ar akių pageltimas, pilvo skausmas dėl kepenų uždegimo;
- alergijos sukeltas odos uždegimas, skruostų, nosies, smakro ar kaktos sričių odos paraudimas, gumbeliai ar spuogeliai veide, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- raumenų silpnumas, kaulų susilpnėjimas (pasireiškiantis kaulų skausmu ir kartais sukeliantis lūžius);
- inkstų pažaida, inkstų akmenligė, inkstų nepakankamumas, inkstų kanalėlių ląstelių pažaida, inkstų pažeidimas, labai gausus šlapinimasis ir troškulio jausmas;
- krūtinės ląstos skausmas, šaltkrėtis, skausmas, troškulys.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį magnio kiekį;
- laktacidozę (pieno rūgšties perteklių kraujyje);
- padidėjusį kreatinfosfokinazės aktyvumą.

Labai retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų:

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- kaulų čiulpų negebėjimą gaminti naujų raudonųjų kraujo ląstelių (tikrąją raudonųjų kraujo ląstelių aplaziją).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Delstrigo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Buteliuke yra sausiklis, apsaugantis tabletes nuo drėgmės. Buteliuke gali būti keletas tokių sausiklių. Šiuos sausiklius laikykite buteliuko viduje ir jų neišmeskite, kol nebaigsite vartoti visų šiame buteliuke esančių tablečių.
- Buteliuką laikykite sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Delstrigo sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra: 100 mg doravirino, 300 mg lamivudino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska E468, hipromeliozės acetatas sukcinatas, magnio stearatas E470b, mikrokristalinė celiuliozė E460, bevandenis koloidinis silicio dioksidas E551, natrio stearilfumaratas. Tabletės padengtos plėvele, o plėvelės sudėtyje yra toliau išvardytų medžiagų: karnaubo vaško E903, hipromeliozės E464, geltonojo geležies oksido E172, laktozės monohidrato, titano dioksido E171 ir triacetino E1518.

Delstrigo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Delstrigo yra geltonos spalvos, ovali, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas bendrovės logotipas ir „776“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių pakuotės:

- 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių;
- 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių).

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska:

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.