I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna (*doravirinum*), 300 mg lamivudīna (*lamivudinum*) (3TC) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovirum disoproxilum*) tenofovīra disoproksila fumarāta (TDF) veidā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 8,6 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltena, ovālas formas tablete, kuras izmēri ir 21,59 mm x 11,30 mm, ar korporatīvā logotipa un "776" iespiedumu vienā pusē un gluda no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Delstrigo indicēts, lai ārstētu pieaugušos ar cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV-1) infekciju bez iepriekš vai pašlaik pierādītas rezistences pret nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas līdzekļiem, lamivudīnu vai tenofovīru (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Delstrigo indicēts arī, lai ārstētu pusaudžus no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuriem ir HIV-1 infekcija bez iepriekš vai pašlaik pierādītas rezistences pret NNRTI grupas līdzekļiem, lamivudīnu vai tenofovīru, un kuriem ir bijušas toksicitātes izpausmes, kas neļauj lietot citas shēmas, kas nesatur tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Delstrigo ieteicamā deva pieaugušajiem ir viena 100/300/245 mg tablete iekšķīgi vienreiz dienā ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Devu pielāgošana
Ja Delstrigo lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, doravirīna deva jāpalielina līdz 100 mg divreiz dienā. To panāk, aptuveni 12 stundas pēc Delstrigo devas papildus lietojot vienu doravirīna 100 mg tableti (kā vienu aktīvo vielu saturošas zāles) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Doravirīna lietošana vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem nav vērtēta, taču paredzama doravirīna koncentrācijas samazināšanās. Ja no vienlaicīgas lietošanas ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, dabrafeniba, lesinurada, bosentāna, tioridazīna, nafcilīna,

modafinila, etiltelotristata) nevar izvairīties, aptuveni 12 stundas pēc Delstrigo lietošanas katru dienu jālieto viena doravirīna 100 mg tablete (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izlaista deva
Ja pacients izlaidis vienu Delstrigo devu un kopš ierastā lietošanas laika pagājis mazāk par 12 stundām, pacientam jālieto Delstrigo, tiklīdz iespējams, un jāatsāk lietot zāles pēc ierastā grafika. Ja pacients nokavējis vienas Delstrigo devas lietošanu par vairāk nekā 12 stundām, pacients nedrīkst lietot aizmirsto devu, bet tās vietā jālieto nākamā deva ierastajā plānotajā laikā. Pacients nedrīkst lietot uzreiz 2 devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Pieejamie dati par doravirīna, lamivudīna un tenofovīra disoproksila lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti. Pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama cita deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā vecuma grupā ieteicama īpaša piesardzība, ņemot vērā ar vecumu saistītās izmaiņas, piemēram, nieru darbības pavājināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar kreatinīna klīrensa (CrCl) vērtību ≥ 50 ml/min Delstrigo deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar CrCl vērtību < 50 ml/min Delstrigo nedrīkst sākt lietot (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Delstrigo lietošana jāpārtrauc, ja kreatinīna klīrensa vērtība kļūst mazāka par 50 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem jāpielāgo lamivudīna un tenofovīra disoproksila lietošanas intervāli, ko nevar nodrošināt, lietojot kombinēto zāļu tabletes (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) doravirīna lietošana nav pētīta. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielināsies doravirīna kopējā ekspozīcija. Tāpēc, doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu lietojot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Delstrigo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Delstrigo jālieto iekšķīgi vienreiz dienā ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, norijot tableti veselu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kuras ir spēcīgi citohroma P450 CYP3A enzīma inducētāji, ir kontrindicēta, jo tādā gadījumā paredzama būtiska doravirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā, un tas var samazināt Delstrigo efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Pie tādām zālēm pieskaitāmas šādas zāles, bet ne tikai:

- karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- rifampicīns, rifapentīns;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*);

- mitotāns;
- enzalutamīds;
- lumakaftors.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

NNRTI substitūcijas un doravirīna lietošana

Doravirīna iedarbība nav vērtēta pacientiem, kuriem terapija ar jebkādiem citiem pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš bijusi virusoloģiski neveiksmīga. 2b/3. fāzes pētījumos ar NNRTI saistītu mutāciju atklāšana atlases posmā bija izslēgšanas kritērijs. Dažādu NNRTI substitūciju izraisītā jutības samazinājuma robežvērtības, kas būtu saistītas ar klīniskā iedarbīguma samazināšanos, nav noteiktas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskie pierādījumi, lai doravirīna lietošanu ieteiktu ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuru infekcija ir rezistenta pret NNRTI grupas līdzekļiem, nav pietiekami.

Smagas ādas nevēlamas blakusparādības (*severe cutaneous adverse reactions*; *SCARs*)

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*SCARs*), tai skaitā, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDžS)/toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), lietojot doravirīnu saturošas shēmas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jākontrolē vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, doravirīnu saturošu shēmu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana. Rūpīgi jāuzrauga pacienta klīniskais stāvoklis un jāuzsāk piemērota ārstēšana. Ja pacientam doravirīnu saturošas shēmas lietošanas laikā ir attīstījusies nopietna reakcija, piemēram, TEN, ārstēšanu ar doravirīnu saturošām shēmām nedrīkst atsākt.

Smags, akūts B hepatīta paasinājums pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 un HBV infekciju

Visiem pacientiem ar HIV-1 pirms pretretrovīrusu terapijas uzsākšanas jāpārbauda B hepatīta vīrusa (HBV) klātbūtne.

Ziņots par smagu, akūtu B hepatīta paasinājumu (piemēram, aknu dekompensāciju un aknu mazspēju) pacientiem ar vienlaicīgu HBV un HIV-1 infekciju, kuri pārtraukuši lietot lamivudīnu vai tenofovīra disoproksilu, kas ir divas no Delstrigo sastāvdaļām. Pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 un HBV infekciju jānodrošina rūpīga klīniska un laboratoriska uzraudzība, kurai jāturpinās vēl vismaz vairākus mēnešus pēc tam, kad terapijā pārtraukta Delstrigo izmantošana. Ja tas ir atbilstoši, var būt nepieciešams uzsākt terapiju B hepatīta ārstēšanai, it īpaši pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi, jo paasinājuma rezultātā pēc terapijas pārtraukšanas var rasties aknu dekompensācija un aknu mazspēja.

Nieru darbības traucējumu rašanās vai pastiprināšanās

Saistībā ar Delstrigo sastāvdaļas tenofovīra disoproksila lietošanu ir ziņots par nieru darbības traucējumiem, tai skaitā par akūtas nieru mazspējas un Fankoni sindroma (nieru kanāliņu bojājums ar smagu hipofosfatēmiju) gadījumiem.

No Delstrigo lietošanas jāizvairās, ja vienlaicīgi vai pirms neilga laika lietotas nefrotoksiskas zāles (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi [NPL] lielās devās vai vairāki NPL) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem pēc tam, kad sākta terapija ar lielām NPL devām vai vairākiem NPL pacientiem ar HIV infekciju un nieru disfunkcijas riska faktoriem, kuru stāvoklis bijis stabils, lietojot tenofovīra disoproksilu. Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija un nieru aizstājterapija. Pacientiem ar nieru disfunkcijas risku jāapsver iespēja lietot NPL alternatīvus līdzekļus, ja nepieciešams.

Pastāvīgas vai progresējošas kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, kaulu lūzumi un/vai muskuļu sāpes vai vājums var būt proksimālas nieru tubulopātijas izpausmes, un riska grupas pacientiem tādā gadījumā steidzami jāpārbauda nieru darbības rādītāji.

Pirms terapijas uzsākšanas un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai terapijas laikā ar Delstrigo visiem pacientiem ieteicams noteikt CrCl. Pacientiem ar nieru disfunkcijas risku, tai skaitā pacientiem, kuriem iepriekš bijuši ar nierēm saistīti notikumi adefovīra dipivoksila lietošanas laikā ieteicams noteikt CrCl, fosfora koncentrāciju serumā, glikozes koncentrāciju urīnā un olbaltumvielas urīnā, pirms tiek sākta Delstrigo lietošana, un Delstrigo terapijas laikā biežāk jākontrolē nieru darbības rādītāji atbilstoši pacienta veselības stāvoklim.

Lamivudīns un tenofovīra disoproksils pamatā tiek izvadīts caur nierēm. Delstrigo lietošana jāpārtrauc, ja CrCl kļūst mazāks par 50 ml/min, jo nav iespējams nodrošināt lamivudīna un tenofovīra disoproksila lietošanas intervāla pielāgošanu, lietojot fiksētu devu kombinācijas tabletes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

<u>Kaulu masas zudums un mineralizācijas traucējumi</u>

Kaulu minerālais blīvums
Klīniskajos pētījumos tenofovīra disoproksils pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju bija saistīts ar nedaudz izteiktāku kaulu minerālā blīvuma (KMB) samazinājumu un kaulu metabolisma bioķīmisko marķieru rādītāju pieaugumu, kas liecina par paātrinātu kaulu vielmaiņu salīdzinājumā ar salīdzinājuma zālēm. Pētāmajām personām, kuras saņēma tenofovīra disoproksilu, bija arī augstāka parathormona un 1,25 D vitamīna koncentrācija serumā. Citos pētījumos (prospektīvos un šķērsgriezuma) visizteiktāko KMB samazinājumu novēroja pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu shēmā, kas ietvēra kopā ar pastiprinātāju lietotu proteāzes inhibitoru.

Kaulu novirzes (kas reti veicina kaulu lūzumu rašanos) var būt saistītas ar proksimālu renālu tubulopātiju.

Ar tenofovīra disoproksilu saistīto KMB un bioķīmisko marķieru izmaiņu ietekme uz kaulu veselību un kaulu lūzumu risku ilgtermiņā nav zināma. Pieaugušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem anamnēzē ir patoloģisks kaulu lūzums vai citi osteoporozes vai kaulaudu zuduma riska faktori, jāapsver iespēja noteikt KMB. Lai gan papildu kalcija un D vitamīna lietošana netika pētīta, šāda papildu lietošana varētu dot labvēlīgu efektu visiem pacientiem. Ja ir aizdomas par kaulu patoloģijām, jānodrošina atbilstoša konsultācija.

Mineralizācijas traucējumi
Saistībā ar tenofovīra disoproksila lietošanu ziņots par osteomalācijas gadījumiem, kas bija saistīti ar proksimālu renālu tubulopātiju un izpaudās kā kaulu sāpes vai sāpes ekstremitātēs, un kas varētu veicināt kaulu lūzumu rašanos. Proksimālas renālas tubulopātijas gadījumos ziņots arī par artralģiju un muskuļu sāpēm vai vājumu. Pacientiem ar nieru disfunkcijas risku, kuriem tenofovīra disoproksilu saturošu zāļu lietošanas laikā ir pastāvīgi vai progresējoši kaulu vai muskuļu simptomi, jāapsver proksimālai renālai tubulopātijai sekundāra hipofosfatēmija un osteomalācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<u>Lietošana vienlaicīgi ar citiem pretvīrusu līdzekļiem</u>

Doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām lamivudīnu saturošām zālēm vai ar zālēm, kuru sastāvā ir tenofovīra disoproksils, tenofovīra alafenamīds vai adefovīra dipivoksils (skatīt 4.5. apakšpunktu). Doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot kopā ar doravirīnu, ja vien tas nav nepieciešams devas pielāgošanai (piemēram, ar rifabutīnu) (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar CYP3A inducētājiem

Ordinējot doravirīnu kopā ar zālēm, kas var samazināt tā kopējo iedarbību, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

Ziņots par imūnās sistēmas reaktivācijas sindromu pacientiem, kuri saņēmuši kombinētu pretretrovīrusu terapiju. Kombinētās pretretrovīrusu terapijas sākumā pacientiem, kuru imūnsistēma reaģē, var rasties iekaisuma reakcija pret latentām vai reziduālām oportūnistiskajām infekcijām (piemēram, *Mycobacterium avium* infekcija, citomegalovīruss, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija [PCP] vai tuberkuloze), kuru dēļ var būt nepieciešama tālāka izvērtēšana un ārstēšana.

Imunitātes reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību, autoimūnu hepatītu, polimiozītu un Gijēna-Barē sindromu), tomēr laiks līdz to sākumam ir mainīgāks, un tie var rasties arī daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma.

Laktoze

Delstrigo sastāvā ir laktozes monohidrāts. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Delstrigo ir pilnīga shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai; šī iemesla dēļ Delstrigo nevajadzētu lietot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm. Informācija par šo zāļu iespējamo mijiedarbību ar citām pretretrovīrusu zālēm nav sniegta.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Delstrigo sastāvā ir doravirīns, lamivudīns un tenofovīra disoproksils, tāpēc jebkāda ar kādu no šiem līdzekļiem konstatētā mijiedarbība ir attiecināma arī uz Delstrigo un ir norādīta 1. tabulā.

Citu zāļu ietekme uz doravirīnu, lamivudīnu un tenofovīra disoproksilu

Doravirīns
Doravirīna metabolismu pamatā nodrošina CYP3A, un zālēm, kuras inducē vai inhibē CYP3A, ir paredzama ietekme uz doravirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir spēcīgi citohroma CYP3A enzīma inducētāji, jo tādā gadījumā paredzama būtiski zemāka doravirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila efektivitāti (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Lietojot doravirīnu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju rifabutīnu, bija zemāka doravirīna koncentrācija (skatīt 1. tabulu). Ja Delstrigo lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, aptuveni 12 stundas pēc doravirīna/lamivudīna/tenofovira disoproksila devas lietošanas katru dienu jālieto viena doravirīna 100 mg deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošana vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem nav vērtēta, taču paredzama doravirīna koncentrācijas samazināšanās. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, debrafenibu, lesinuradu, bosentānu, tioridazīnu, nafcilīnu, modafinilu, etiltelotristatu) nevar izvairīties, aptuveni 12 stundas pēc doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila devas lietošanas katru dienu jālieto doravirīna 100 mg deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disproksilu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir CYP3A inhibitori, var būt paaugstināta doravirīna koncentrācija plazmā. Taču, doravirīnu lietojot vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

Lamivudīns
Tā kā lamivudīns pamatā tiek izvadīts caur nierēm, kombinējoties glomerulārajai filtrācijai un aktīvai tubulārai sekrēcijai (skatīt 5.2. apakšpunktu), doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras pavājina nieru darbību vai konkurē attiecībā uz aktīvu tubulāro sekrēciju, var izraisīt paaugstinātu lamivudīna koncentrāciju serumā.

Tenofovīra disoproksils
Tā kā tenofovīrs pamatā tiek izvadīts caur nierēm, kombinējoties glomerulārajai filtrācijai un aktīvai tubulārai sekrēcijai (skatīt 5.2. apakšpunktu), doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras pavājina nieru darbību vai konkurē attiecībā uz aktīvu tubulāro sekrēciju ar OAT1, OAT3 vai MRP4 starpniecību, var izraisīt paaugstinātu tenofovīra koncentrāciju serumā.

Doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila preparāta tenofovīra komponenta dēļ no šo zāļu lietošanas jāizvairās, ja vienlaicīgi vai pirms neilga laika lietotas nefrotoksiskas zāles. Daži piemēri ir aciklovīrs, cidofovīrs, ganciklovīrs, valaciklovīrs, valganciklovīrs, aminoglikozīdi (piemēram, gentamicīns) un lielas NPL devas vai vairāki NPL, bet ne tikai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<u>Doravirīna, lamivudīna un tenofovīra disoproksila ietekme uz citām zālēm</u>

Doravirīns
Maz ticams, ka doravirīns devā 100 mg vienreiz dienā varētu klīniski nozīmīgi ietekmēt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuru uzsūkšanās un/vai eliminācija ir atkarīga no transporta olbaltumvielām vai kuras metabolizē CYP enzīmi.

Taču, lietojot doravirīnu vienlaicīgi ar jutīgu CYP3A substrātu midazolāmu, par 18 % samazinājās midazolāma kopējā iedarbība, kas liecina, ka doravirīns varētu būt vājš CYP3A inducētājs. Tādēļ, lietojot doravirīnu vienlaikus ar zālēm, kas ir jutīgi CYP3A substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, takrolimu un sirolimu), jāievēro piesardzība.

Lamivudīns
Lamivudīns neinhibē un neinducē CYP enzīmus.

Tenofovīrs
Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentiem un zināmo tenofovīra eliminācijas ceļu, CYP mediētas tenofovīra mijiedarbības ar citām zālēm potenciāls ir zems.

<u>Mijiedarbības tabula</u>

1. tabulā parādīta informācija par Delstrigo atsevišķo sastāvdaļu apstiprināto un citu iespējamo zāļu mijiedarbību, taču informācija nav visaptveroša (pieaugums apzīmēts ar ↑, samazinājums apzīmēts ar ↓, bet izmaiņas neesamība apzīmēta ar ↔). Informāciju par iespējamo zāļu mijiedarbību ar tenofovīra disoproksilu vai lamivudīnu skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktā.

1. tabula. Delstrigo atsevišķo sastāvdaļu mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Skābes daudzumu samazinoši līdzekļi		
Antacīdi (alumīnija un magnija hidroksīda suspensija iekšķīgai lietošanai) (20 ml SD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 1,01 (0,92; 1,11) C_{max} 0,86 (0,74; 1,01) C_{24} 1,03 (0,94; 1,12)	Deva nav jāpielāgo.
Pantoprazols (40 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↓ doravirīns AUC 0,83 (0,76; 0,91) C_{max} 0,88 (0,76; 1,01) C_{24} 0,84 (0,77; 0,92)	Deva nav jāpielāgo.
Omeprazols	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori		
Lisinoprils	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ Lisinoprils	Deva nav jāpielāgo.
Antiandrogēni		
Enzalutamīds	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Antibiotikas		
Nafcilīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Pretdiabēta līdzekļi		
Metformīns (1 000 mg SD, doravirīns 100 mg QD)	↔ metformīns AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Kanagliflozīns Liraglutīds Sitagliptīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ kanagliflozīns ↔ liraglutīds ↔ sitagliptīns	Deva nav jāpielāgo.
Pretcaurejas līdzekļi		
Etiltelotristats	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Pretpodagras un urikozūriskie līdzekļi		
Lesinurads	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Pretmikobakteriālie līdzekļi		
Vienreizēja rifampicīna deva (600 mg SD, doravirīns 100 mg SD) Vairākas rifampicīna devas (600 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C_{24} 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirīns 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)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Rifapentīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Rifabutīns (300 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↓ doravirīns 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)	Ja doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto doravirīna 100 mg deva.
Pretaudzēju līdzekļi		

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Mitotāns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Antipsihotiskie līdzekļi		
Tioridazīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Azola pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (400 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↑ doravirīns AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazems Verapamils	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Cistiskās fibrozes ārstēšanā izmantotie līdzekļi		
Lumakaftors	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Endotelīna receptoru antagonisti		
Bosentāns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Elbasvīrs + grazoprevīrs (50 mg elbasvīra QD + 200 mg grazoprevīra QD, doravirīns 100 mg QD)	↑ doravirīns AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A inhibīcija) ↔ elbasvīrs AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C_{24} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevīrs AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C_{24} 0,90 (0,83; 0,96)	Deva nav jāpielāgo.
Ledipasvīrs + sofosbuvīrs (90 mg ledipasvīra SD + 400 mg sofosbuvīra SD, doravirīna 100 mg SD)	↑ doravirīns AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvīrs AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvīrs 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) Paredzams: ↑ tenofovīrs	Jāvēro, vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu un ledipasvīru/sofosbuvīru, nerodas ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamās blakusparādības.
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↑ tenofovīrs	Jāvēro, vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu un sofosbuvīru/velpatasvīru, nerodas ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamās blakusparādības.
Sofosbuvīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Daklatasvīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs un dasabuvīrs +/- ritonavīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija ritonavīra ietekmē)	Deva nav jāpielāgo.
Dasabuvīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Glekaprevīrs, pibrentasvīrs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↑ doravirīns (CYP3A inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Ribavirīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns	Deva nav jāpielāgo.
Augu izcelsmes uztura bagātinātāji		
Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai		
Tenofovīra disoproksils (300 mg QD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78; 1,12)	Deva nav jāpielāgo.
Lamivudīns + tenofovīra disoproksils (300 mg lamivudīna SD + 245 mg tenofovīra disoproksila SD, doravirīns 100 mg SD)	↔ doravirīns AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C_{24} 0,94 (0,83; 1,06) ↔lamivudīns AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovīrs AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Imūnsupresanti		
Takrolims Sirolims	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ doravirīns ↓ takrolims, sirolims (CYP3A inducēšana)	Jākontrolē takrolima un sirolima koncentrācija asinīs, jo var būt nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.
Kināžu inhibitori		
Dabrafenibs	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Dažādi līdzekļi		
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Lamivudīna iekšķīgi lietojamā šķīduma vienreizēja 300 mg deva lamivudīns AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Ja iespējams, jāizvairās no ilgstošas doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila lietošanas kopā ar sorbītu vai citus osmotiskas darbības daudzvērtīgus spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktitolu, maltītu) saturošām zālēm. Ja no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, jāapsver biežāka HIV-1 vīrusa slodzes kontrole.
Opioīdu grupas pretsāpju līdzekļi		
Metadons (individualizēta 20-200 mg deva QD, doravirīns 100 mg QD)	↓ doravirīns AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C_{24} 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadons AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadons AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	Deva nav jāpielāgo.
Buprenorfīns Naloksons	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ Buprenorfīns ↔ Naloksons	Deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	**Ietekme uz zāļu koncentrāciju Ģeometriskā vidējā attiecība (90 % TI) ***	**Ieteikums attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu**
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi		
0,03 mg etinil o-estradiola/ 0,15 mg levonorgestrela SD, doravirīns 100 mg QD	↔ etinil o-estradiols AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrels AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Deva nav jāpielāgo.
Norgestimāts/etinil o-estradiols	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ norgestimāts/etinil o-estradiols	Deva nav jāpielāgo.
Psihostimulatori		
Modafinils	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↓ doravirīns (CYP3A indukcija)	No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, aptuveni 12 h pēc doravirīna/lamivudīna/ tenofovīra disoproksila devas katru dienu jālieto 100 mg doravirīna deva.
Sedatīvie/ miega līdzekļi		
Midazolāms (2 mg SD, doravirīns 120 mg QD)	↓ midazolāms AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Deva nav jāpielāgo.
Statīni		
Atorvastatīns (20 mg SD, doravirīns 100 mg QD)	↔ atorvastatīns AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Deva nav jāpielāgo.
Rosuvastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība ar doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta. Paredzams: ↔ rosuvastatīns ↔ simvastatīns	Deva nav jāpielāgo.
↑ = pieaugums, ↓ = samazinājums, ↔ = bez izmaiņām TI = ticamības intervāls; SD = vienreizēja deva (*Single Dose*); QD = vienreiz dienā (*quaque die*); BID = divreiz dienā (*bis in die*) *$AUC_{0-\infty}$ vienreizējai devai, AUC_{0-24}, lietojot vienreiz dienā.		

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par doravirīna lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai ir ierobežoti. Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 3 000 grūtniecības iznākumu ar datiem par pirmo trimestri) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda malformācijas izraisošu efektu, lietojot vienu no aktīvajām vielām lamivudīnu kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Dati par vidēju skaitu grūtnieču (no 300-1 000 grūtniecības iznākumu) neuzrāda tenofovīra disoproksila izraisītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Ar pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu saistītu grūtniecības gadījumu reģistrs
Lai uzraudzītu ietekmi uz māti un augli gadījumos, kad pacientes grūtniecības laikā lietojušas pretretrovīrusu zāles, ir izveidots ar pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu saistītu grūtniecības gadījumu reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt informāciju par pacientēm šajā reģistrā.

Doravirīna pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tenofovīra disoproksila pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lamivudīna pētījumos ar dzīvniekiem novērots palielināts agrīnas embrija nāves gadījumu biežums trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkiem konstatēts, ka lamivudīns šķērso placentāro barjeru. Lamivudīns var inhibēt DNS replikāciju šūnās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Delstrigo lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doravirīns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par farmakodinamiku/ toksikoloģiju dzīvniekiem liecina, ka doravirīns izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lamivudīns ir konstatēts ar to ārstētu sieviešu ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaiņu organismā. Pamatojoties uz vairāk nekā 200 mašu/bērnu pāriem, kuriem ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija plazmā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstēta HIV infekcija, ir ļoti zema (< 4 % no koncentrācijas mātes serumā) un, kad ar krūti barotais zīdainis sasniedz 24 nedēļu vecumu, tā pakāpeniski pazeminās līdz nenosakāmai koncentrācijai. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot to zīdaiņiem vecumā līdz trīs mēnešiem, nav zināmi.

Tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Pietiekamas informācijas par tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav.

Lai izvairītos no HIV pārnešanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Delstrigo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par doravirīna, lamivudīna vai tenofovīra disoproksila kaitīgu ietekmi uz fertilitāti, kad kopējā iedarbība pārsniedza to, kāda vērojama cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Delstrigo ir maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka Delstrigo terapijas laikā ziņots par stipru nogurumu, reiboni un miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

3. fāzes klīniskajos pētījumos ar doravirīnu + 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (4 %) un galvassāpes (3 %).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, lietojot doravirīnu + 2 NRTI 3. fāzes klīniskajos pētījumos (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT and DRIVE AHEAD) un pēcreģistrācijas periodā, ir uzskaitītas tālāk pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Ar doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu saistīto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Biežums	**Nevēlamās blakusparādības**
Infekcijas un infestācijas	
Reti	pustulozi izsitumi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	neitropēnija*, anēmija*, trombocitopēnija*
Ļoti reti	izolēta eritrocītu aplāzija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk	hipofosfatēmija, hipokaliēmija*
Reti	hipomagnēmija, laktacidoze*
Psihiskie traucējumi	
Bieži	patoloģiski sapņi, bezmiegs[1]
Retāk	nakts murgi, depresija[2], trauksme[3], uzbudināmība, apjukums, pašnāvnieciskas domas
Reti	agresivitāte, halucinācijas, adaptācijas traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, somnambulisms
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	galvassāpes, reibonis, miegainība
Retāk	uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, parestēzija, hipertonija, neapmierinoša miega kvalitāte
Ļoti reti	perifēriska neiropātija (vai parestēzija)*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	klepus*, deguna simptomi*
Reti	aizdusa, mandeļu hipertrofija
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	
Bieži	slikta dūša, caureja, vēdersāpes[4], vemšana, flatulence
Retāk	aizcietējums, diskomforts vēderā[5], uzpūsts vēders, dispepsija, mīkstas fēces[6], kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumi[7], pankreatīts*
Reti	rektāls tenesms
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	aknu steatoze*, hepatīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	alopēcija*, izsitumi[8]
Retāk	nieze
Reti	alerģisks dermatīts, rozācija, angioedēma*
Nav zināms	toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	muskuļu darbības traucējumi*
Retāk	mialģija, artralģija, rabdomiolīze*[†], muskuļu

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	vājums*†
Reti	sāpes muskuļos un kaulos, osteomalācija (izpaužas ar kaulu sāpēm un dažreiz veicina kaulu lūzumus)*, miopātija*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	paaugstināts kreatinīna līmenis*, proksimālā nieru tubulopātija (ieskaitot Fankoni sindromu)*
Reti	akūts nieru bojājums, nieru darbības traucējumi, urīnceļu akmeņi, nefrolitiāze, akūta nieru mazspēja*, nieru mazspēja*, akūta tubulārā nekroze*, nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu)*, nefrogēns bezcukura diabēts*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	nogurums, drudzis*
Retāk	astēnija, savārgums
Reti	sāpes krūškurvī, drebuļi, sāpes, slāpes
Izmeklējumi	
Bieži	paaugstināta alanīnaminotransferāzes koncentrācija[9]
Retāk	paaugstināta aspartātaminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta lipāzes koncentrācija, paaugstināta amilāzes koncentrācija, samazināta hemoglobīna koncentrācija
Reti	paaugstināta kreatinīna fosfokināzes koncentrācija asinīs

*Šī nevēlamā reakcija 3. fāzes klīniskajos pētījumos (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD un DRIVE-SHIFT) nav identificēta kā ar doravirīna lietošanu saistīta blakusparādība, bet šajā tabulā kā blakusparādība ir iekļauta, pamatojoties uz 3TC un (vai) TDF zāļu aprakstu. Ir izmantotas 3TC vai TDF zāļu aprakstā minētās vislielākās sastopamības kategorijas.
†Šī nevēlamā blakusparādība, iespējams, ir proksimālās nieru tubulopātijas sekas. Tā netiek uzskatīta par cēloniski saistītu ar tenofovīra disoproksilu, ja šīs slimības nav.
[1] Bezmiegs ietver šādus terminus: miega trūkums, primārs bezmiegs vai miega traucējumi.
[2] Depresija ietver šādus terminus: depresija, nomākts garastāvoklis, depresijas slimība un pastāvīgi depresīvi traucējumi.
[3] Trauksme ietver šādus terminus: trauksme un ģeneralizēta trauksme.
[4] Vēdersāpes ietver šādus terminus: vēdersāpes un sāpes vēdera augšējā daļā.
[5] Diskomforts vēderā ietver šādus terminus: diskomfortu vēderā un diskomfortu pakrūtē.
[6] Mīkstas fēces ietver šādus terminus: mīkstas fēces un patoloģiskas fēces.
[7] Kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumi ietver šādus terminus: kuņģa un zarnu trakta motilitātes traucējumi un bieža vēdera izeja.
[8] Izsitumi ietver šādus terminus: izsitumi, makulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi un nātrene.
[9] Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ietver šādus terminus: pārāk augsts alanīnaminotransferāzes līmenis vai aknu šūnu bojājumi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktacidoze

Ziņots par laktacidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disoproksilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, par kurām zināms, ka tās

izraisa laktacidozi, tenofovīra disoproksila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktacidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Smagas ādas nevēlamas blakusparādības (SCARs)

Saistībā ar doravirīnu saturošu shēmu lietošanu ir ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*SCARs*), piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi jeb TEN (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila drošums tika vērtēts 45 ar HIV-1 inficētiem pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem bija vīrusu supresija vai kuri iepriekš nebija ārstēti, līdz 48. nedēļai nemaskētā pētījumā (IMPAACT 2014 (protokols 027)). Drošuma profils pediatriskiem pacientiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Doravirīns

Informācijas par iespējamiem akūtiem simptomiem un pazīmēm doravirīna pārdozēšanas gadījumā nav.

Lamivudīns

Tā kā hemodialīzē (4 stundu laikā), ilgstošā ambulatorā peritoneālajā dialīzē un automatizētajā peritoneālajā dialīzē tiek izvadīts niecīgs daudzums lamivudīna, nav zināms, vai lamivudīna pārdozēšanas gadījumā būtu klīnisks ieguvums no ilgstošas hemodialīzes.

Tenofovīra disoproksils

Tenofovīra disoproksils tiek efektīvi izvadīts hemodialīzes ceļā, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54 %. Pēc vienreizējas 245 mg tenofovīra disoproksila devas 4 stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīti aptuveni 10 % no ievadītās tenofovīra devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: J05AR24.

Darbības mehānisms

Doravirīns
Doravirīns ir piridinona nenukleozīdu HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, un tas kavē HIV-1 replikāciju, nekonkurējoši inhibējot HIV-1 reverso transkriptāzi (RT). Doravirīns neinhibē cilvēka šūnu DNS α un ß polimerāzes vai mitohondriālās DNS γ polimerāzi.

Lamivudīns
Lamivudīns ir nukleozīdu analogs. Šūnā lamivudīns tiek fosforilēts līdz tā aktīvajam 5´-trifosfāta metabolītam lamivudīna trifosfātam (3TC-TP). 3TC-TP galvenais darbības mehānisms ir RT inhibīcija ar DNS ķēdes pārrāvumu pēc nukleotīda analoga iekļaušanas.

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra disoproksils ir aciklisks adenozīna monofosfāta nukleozīdu fosfonāta diestera analogs. Lai tenofovīra disoproksils tiktu pārveidots par tenofovīru, nepieciešama sākotnēja diestera hidrolīze, bet tai sekojošās fosforilācijas rezultātā šūnu enzīmu ietekmē izveidojas tenofovīra difosfāts. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV-1 RT darbību, konkurējot ar dabisko substrātu dezoksiadenozīna 5´-trifosfātu, un pēc iekļaušanās DNS tas izraisa DNS ķēdes pārrāvumu. Tenofovīra difosfāts ir vājš zīdītāju šūnu DNS α un β polimerāžu un mitohondriālās DNS γ polimerāzes inhibitors.

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Doravirīns
Doravirīna EC_{50} vērtība pret savvaļas tipa HIV-1 laboratorijas celmiem bija 12,0 ± 4,4 nM, pārbaudot 100 % normāla cilvēka seruma klātbūtnē un izmantojot MT4-GFP ziņotājšūnas. Doravirīnam tika konstatēta pretvīrusu darbība pret plašu primāro HIV-1 izolātu paneli (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), un EC_{50} vērtības variēja no 1,2 nM līdz 10,0 nM. Doravirīna pretvīrusu darbība nebija antagonistiska, kombinējot to ar lamivudīnu un tenofovīra disoproksilu.

Lamivudīns
Lamivudīna pretvīrusu darbība pret HIV-1 tika vērtēta vairākās šūnu līnijās, tostarp monocītos un perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), izmantojot standarta jutīguma testus. EC_{50} vērtības bija robežās no 0,003 līdz 15 μM (1 μM = 0,23 μg/ml). Lamivudīna EC_{50} mediāna bija 60 nM (diapazons: no 20 līdz 70 nM), 35 nM (diapazons: no 30 līdz 40 nM), 30 nM (diapazons: no 20 līdz 90 nM), 20 nM (diapazons: no 3 līdz 40 nM), 30 nM (diapazons: no 1 līdz 60 nM), 30 nM (diapazons: no 20 līdz 70 nM), 30 nM (diapazons: no 3 līdz 70 nM) un 30 nM (diapazons: no 20 līdz 90 nM) pret HIV-1 A-G filoģenētiskā atzara un O grupas vīrusiem (n = 3, izņemot n = 2 B filoģenētiskā atzara gadījumā). Hroniskas HCV infekcijas ārstēšanā izmantotais ribavirīns (50 μM) MT-4 šūnās 3,5 reizes samazināja lamivudīna aktivitāti pret HIV-1.

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra pretvīrusu darbība pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV-1 izolātiem vērtēta T limfoblastoīdu šūnu līnijās, primāros monocītos/makrofāgos un perifērisko asiņu limfocītos. Tenofovīra EC_{50} vērtības bija 0,04-8,5 μM robežās. Šūnu kultūrās tenofovīram tika konstatēta pretvīrusu darbība pret HIV-1 A, B, C, D, E, F, G un O filoģenētiskajiem atzariem (EC_{50} vērtības bija robežās no 0,5 līdz -2,2 μM).

Rezistence

Šūnu kultūrā

Doravirīns
Šūnu kultūrās notika pret doravirīnu rezistentu celmu selekcija, sākot ar dažādas izcelsmes un apakštipu savvaļas tipa HIV-1, kā arī pret NNRTI rezistenta HIV-1 selekcija. Novērotās radušās RT aminoskābju substitūcijas bija, piemēram, šādas: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L un Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L un Y318F substitūcijas 3,4 līdz 70 reizes samazināja jutību pret doravirīnu. Y318F kombinācijā ar V106A, V106M, V108I vai F227C radīja lielāku jutības samazināšanos pret doravirīnu nekā tikai Y318F, kas 10 reizes samazināja jutību pret doravirīnu. *In vitro* pētījumā nenotika bieži izplatītu mutāciju, kas saistītas ar rezistenci pret NNRTI (K103N, Y181C), selekcija. V106A (kas bija saistīta ar 19-kārtīgām izmaiņām) parādījās kā sākotnēja substitūcija B vīrusu apakštipā, bet V106A vai M - A un C vīrusu apakštipā. Vēlāk papildus V106 substitūcijām radās F227(L/C/V) vai L234I (dubultas mutācijas bija saistītas ar > 100-kārtīgām izmaiņām).

Lamivudīns
Šūnu kultūrā un ar lamivudīnu ārstētām pētāmajām personām notika pret lamivudīnu rezistentu HIV-1 variantu selekcija. Genotipa analīzēs konstatēts, ka rezistences iemesls bija noteikta aminoskābju substitūcija HIV-1 RT 184. kodonā, kur metionīna vietā bija izoleicīns vai valīns (M184V/I).

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra ietekmē notikusī HIV-1 izolātu selekcija uzrādīja K65R substitūciju HIV-1 RT un bija saistīta ar 24 reizes samazinātu jutību pret tenofovīru. Turklāt tenofovīra ietekmē notika K70E substitūcijas selekcija HIV-1 RT, kuras rezultātā radās zemā līmenī samazināta jutība pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru.

Klīniskajos pētījumos

Vēl neārstēti pieauguši pacienti
Doravirīns
III fāzes klīniskajos pētījumos DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD tika iekļauti iepriekš neārstēti pacienti (n = 747) un daži no pacientu izslēgšanas kritērijiem bija šādas NNRTI substitūcijas: 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.

Rezistences analīžu apakšgrupā (pētāmās personas, kurām HIV-1 RNS kopiju skaits viroloģiskas neveiksmes laikā vai dalības pētījumā priekšlaicīgas pārtraukšanas laikā bija lielāks par 400 kopijām/ml un kurām bija pieejami dati par rezistenci) tika novērota šāda rezistence *de novo*.

3. tabula. Rezistences rašanās līdz 96. nedēļai atbilstoši protokolam definētā viroloģiskas neveiksmes populācijā + agrīnas terapijas pārtraukšanas populācijā

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Veiksmīgs genotips, n	15	18	32	33
Genotipiska rezistence				
DOR vai kontrole (DRV vai EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI bāzes terapija	2**	0	6	5
Tikai M184I/V	2	0	4	4
Tikai K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI DOR grupā: FTC/TDF (333) vai ABC/3TC (50); NRTI DRV+r grupā: FTC/TDF (335) vai ABC/3TC (48)
**Dalībnieki saņēma FTC/TDF.
ABC = abakavīrs; FTC = emtricitabīns; DRV = darunavīrs; r = ritonavīrs.

Ar doravirīnu saistītās RT rezistences substitūcijas ietvēra vienu vai vairākas no šādām substitūcijām: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R un Y318Y/F.

Pieaugušie ar vīrusu supresiju
Pētījumā DRIVE-SHIFT bija iekļauti pacienti ar vīrusu supresiju (n = 670), kam anamnēzē nebija nesekmīgas ārstēšanas (skatīt tālāk, "Klīniskā pieredze"). Pacientu, kuriem tika aizstāta shēma uz PI vai INI bāzes, iekļaušanas kritēriju vidū bija pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas dokumentēts novērojums, ka nav genotipiskas rezistences pret doravirīnu, lamivudīnu un tenofovīru. NNRTI izslēdzošās substitūcijas ir aprakstītas iepriekš (pētījumos DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD), izņemot RT K103N, G190A un Y181C substitūcijas (tās tika apstiprinātas pētījumā DRIVE-SHIFT). Attiecībā uz pacientiem, kam tika nomainīta shēma uz NNRTI bāzes, netika pieprasīts pirms terapijas noteikt ar rezistenci saistītu genotipu klātbūtni.

Klīniskajā pētījumā DRIVE-SHIFT nevienam pacientam Delstrigo lietošanas laikā nebija attīstījusies genotipiska vai fenotipiska rezistence pret DOR, 3TC vai TDF pēc pirmajām 48 nedēļām (tūlītēja pāreja, n = 447) vai 24 nedēļām (vēlīna pāreja, n = 209). Vienam pacientam terapijas sākumshēmas izmantošanas laikā bija attīstījusies RT M184M/I mutācija un fenotipiska rezistence pret 3TC un FTC. Nevienam no 24 pacientiem (11 tūlītējās pārejas grupā un 13 vēlīnās pārejas grupā), kuriem jau pētījuma sākumā bija NNRTI (RT K103N, G190A vai Y181C) mutācijas, līdz 48. nedēļai vai terapijas pārtraukšanai netika novērotas viroloģiskas neveiksmes.

Pediatriskas pētamās personas
Klīniskajā pētījumā IMPAACT 2014 (protokols 027) neviena no pētāmajām personām ar vīrusu supresiju pētījuma sākumā neatbilda kritērijiem rezistences analizēšanai. Viena iepriekš neārstēta pētāmā persona, kas atbilda protokolā definētajiem viroloģiskas neveiksmes kritērijiem (definēta kā 2 secīgu plazmas HIV-1 RNS testu rezultāti ≥200 kopijas/ml 24. nedēļā vai pēc tam), tika vērtēta, lai atklātu rezistences veidošanos; genotipiska vai fenotipiska rezistence pret doravirīnu, lamivudīnu vai tenofovīru netika konstatēta.

Krustotā rezistence

Nav pierādīta būtiska krustotā rezistence starp pret doravirīnu rezistentiem HIV-1 variantiem un lamivudīnu/emtricitabīnu vai tenofovīru vai starp pret lamivudīnu vai tenofovīru rezistentiem variantiem un doravirīnu.

Doravirīns
Doravirīns ir novērtēts ierobežotam skaitam pacientu ar NNRTI rezistenci (K103N n = 7, G190A n = 1); visiem pacientiem 48. nedēļā bija vīrusa supresija līdz < 40 kopijām/ml. Robežvērtība, kas liecinātu par dažādu, ar klīniskā iedarbīguma samazināšanos saistītu NNRTI substitūciju izraisīto jutības samazināšanos, nav noteikta.

HIV-1 laboratorijas celmiem, kuriem ir biežas ar NNRTI saistītas mutācijas K103N, Y181C vai K103N/Y181C RT substitūcijas, mazāk nekā 3 reizes samazinās jutība pret doravirīnu salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu, vērtējot 100 % normālā cilvēka seruma klātbūtnē. Pētījumos *in vitro* doravirīns klīniski nozīmīgā koncentrācijā spēja nomākt šādas ar NNRTI saistītas substitūcijas: K103N, Y181C un G190A.

Jutīgumu pret doravirīnu 10% fetālā liellopu seruma klātbūtnē vērtēja 96 dažādiem klīniskajiem izolātiem, kas saturēja ar NNRTI saistītas mutācijas. Klīniskie izolāti ar Y188L substitūciju vai V106 substitūcijām kombinācijā ar A98G, H221Y, P225H, F227C vai Y318F uzrādīja vairāk nekā 100 reižu mazāku jutību pret doravirīnu. Citas substitūcijas bija saistītas ar 5-10 reižu izmaiņām (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klīniskā nozīme, kāda ir jutīguma samazinājumam 5-10 reizes, nav zināma.

Ārstēšanas rezultātā radušās ar rezistenci pret doravirīnu saistītās substitūcijas var būt par iemeslu arī krustotajai rezistencei pret efavirenzu, rilpivirīnu, nevirapīnu un etravirīnu. No 8 pētāmajām personām, kurām pivotālajos pētījumos izveidojās augsta līmeņa rezistence pret doravirīnu, 6 bija fenotipiska rezistence pret EFV un nevirapīnu, 3 - pret rilpivirīnu, bet 3 bija daļēja rezistence pret etravirīnu, pamatojoties uz *Monogram Phenosense* testa rezultātiem.

Lamivudīns
Starp NRTI ir novērota krustotā rezistence. M184I/V substitūcija, kas saistīta ar rezistenci pret lamivudīnu, saistīta arī ar rezistenci pret emtricitabīnu. Pret lamivudīnu rezistenti HIV-1 mutanti bija arī krustoti rezistenti pret didanozīnu (ddI). No dažām pētāmajām personām, kuras terapijā saņēma zidovudīnu kopā ar didanozīnu, iegūti izolāti ar rezistenci pret vairākiem RT inhibitoriem, tai skaitā lamivudīnu.

Tenofovīra disoproksils
Starp NRTI ir novērota krustotā rezistence. HIV-1 RT K65R substitūcija, kas bija radusies tenofovīra ietekmē, ir vērojama arī dažiem ar abakavīru vai didanozīnu ārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju. HIV-1 izolātiem ar K65R substitūciju novērota arī samazināta jutība pret emtricitabīnu un lamivudīnu. Tādējādi pacientiem, kuriem vīrusā ir K65R substitūcija, var būt vērojama krustotā rezistence pret šiem NRTI. K70E substitūcijas rezultātā, kas klīniski radusies tenofovīra disoproksila ietekmē, ir vērojama samazināta jutība pret abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru. HIV-1 izolātiem no pacientiem (n = 20), kuriem HIV-1 bija vidēji 3 ar zidovudīnu saistītas RT aminoskābju substitūcijas (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F vai K219Q/E/N) bija 3,1 reizi mazāka jutība pret tenofovīru. Pētāmajām personām, kurām vīrusā bija vērojama L74V RT substitūcija bez substitūcijām, kas būtu saistītas ar rezistenci pret zidovudīnu (n = 8), bija pavājināta atbildes reakcija uz tenofovīra disoproksilu. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuriem HIV-1 RT bija vērojama Y115F substitūcija (n = 3), Q151M substitūcija (n = 2) vai T69 insercija (n = 4); visiem šiem pacientiem bija pavājināta atbildes reakcija klīniskajos pētījumos.

Klīniskā pieredze

Iepriekš neārstēti pieauguši pētījumu dalībnieki
Pierādījumi par doravirīna iedarbīgumu ir balstīti uz analīzi par 96 nedēļu datiem, kas iegūti divos randomizētos, dubultmaskētos, ar aktīvām zālēm kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos (DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD), kuros piedalījās pretretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmuši, ar HIV-1 inficēti pacienti (n = 1494). Informāciju par NNRTI substitūcijām, kas bija iekļautas izslēgšanas kritērijos, skatīt punktā par rezistenci.

Pētījumā DRIVE-FORWARD pētījuma grupās nejaušināti tika iedalīti un vismaz vienu doravirīna 100 mg vai darunavīra+ritonavīra 800 +100 mg devu saņēma 766 pētījuma dalībnieki; abas terapijas tika lietotas kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (FTC/TDF) vai abakavīru/lamivudīnu (ABC/3TC) atbilstoši pētnieka izvēlei. Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 33 gadi (diapazons no 18 līdz 69 gadiem), 86 % pacientu $CD4^+$ T limfocītu skaits bija lielāks par 200 šūnām/mm^3, 84 % bija vīrieši, 27 % bija neeiropeīdi, 4 % vienlaikus bija arī infekcija ar B un/vai C hepatīta vīrusu, 10 % anamnēzē bija AIDS, 20 % HIV-1 RNS līmenis bija augstāks par 100 000 kopijām/ml, 13 % saņēma ABC/3TC un 87 % saņēma FTC/TDF; šīs īpašības abās pētījuma terapijas grupās bija līdzīgas.

Pētījumā DRIVE-AHEAD pētījuma grupās nejaušināti tika iedalīti un vismaz vienu doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) vai efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila (EFV/FTC/TDF) devu vienreiz dienā saņēma 728 pacienti. Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 31 gads (diapazonā no 18 līdz 70 gadiem), 85 % bija vīrieši, 52 % bija neeiropeīdi, 3 % vienlaikus bija arī infekcija ar B un/vai C hepatīta vīrusu, 14 % anamnēzē bija AIDS, 21 % HIV-1 RNS līmenis bija >100 000 kopijas/ml un 12 % pacientu $CD4^+$ T limfocītu skaits bija < 200 šūnas/mm^3; šīs īpašības abās pētījuma terapijas grupās bija līdzīgas.

DRIVE-FORWARD un DRIVE-AHEAD iznākumi pēc 48 nedēļām un pēc 96 nedēļām norādīti 4. tabulā. Doravirīnu saturošās terapijas shēmas uzrādīja konsekventu efektivitāti neatkarīgi no demogrāfiskajiem un sākotnējiem prognostiskajiem faktoriem.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošā atbildes reakcija (< 40 kopijas/ml, *Snapshot* pieeja) pivotālajos pētījumos

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTI (383)	**DRV+r + 2 NRTI (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
48. nedēļa	83 %	79 %	84 %	80 %
Atšķirība (95 % TI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
96. nedēļa*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Atšķirība (95 % TI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Rezultāti 48. nedēļā (< 40 kopijas/ml) atkarībā no faktoriem pētījuma sākumā				
HIV-1 RNS kopijas/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 skaits, šūnas/µl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI fona terapija				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NP	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NP	
Vīrusa apakštips				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Nav B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Vidējā CD4 skaita atšķirība, salīdzinot ar pētījuma sākumu				
48. nedēļā	193	186	198	188
96. nedēļā	224	207	238	223

* 96. nedēļas datu analīzē daži pētījuma dalībnieki, par kuru HIV-1 RNS līmeni nebija datu, tika izslēgti no analīzes.

Pieaugušie ar vīrusu supresiju
Randomizētā nemaskētā pētījumā DRIVE-SHIFT, kurā piedalījās pacienti ar vīrusu supresiju un HIV-1 infekciju, ir vērtēta terapijas efektivitāte, ko nodrošina pāreja no sākumshēmas, kam tiek izmantoti divi nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori kombinācijā ar PI, kas pastiprināts ar ritonavīru vai kobicistatu, vai ar elvitegravīru, kas pastiprināts ar kobicistatu, vai NNRTI, uz Delstrigo lietošanu. Pacientiem bija jābūt ar vīrusu supresiju (HIV-1 RNS < 40 kopiju/ml) sākumshēmas izmantošanas laikā vai vismaz sešus mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, anamnēzē nedrīkstēja būt viroloģiska neveiksme, un bija jābūt dokumentētam, ka nav RT substitūciju, kas saistītas ar rezistenci pret doravirīnu, lamivudīnu un tenofovīru (skatīt apakšpunktu "Rezistence"). Pacienti tika randomizēti vai nu pārejai uz Delstrigo lietošanu pētījuma sākumā [n = 447 tūlītējas pārejas grupā - *immediate switch group* (ISG)] vai sākumshēmas turpmākai izmantošanai līdz 24. nedēļai, kad notika pāreja uz Delstrigo [n = 223 vēlīnas pārejas grupā - *delayed switch group* (DSG)]. Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediāna bija 43 gadi, 16 % pacientu bija sievietes, un 24 % pacientu nebija baltādaini.

Pētījuma DRIVE-SHIFT 48. nedēļā, vērtējot pēc to pacientu daļas, kuriem HIV-1 RNS skaits asinīs bija < 40 kopiju/ml, tika konstatēts, ka tūlītēja pāreja uz Delstrigo ir vismaz līdzvērtīga sākumshēmas izmantošanai līdz 24. nedēļai. Pētījuma rezultāti ir parādīti 5. tabulā. Pētījuma 24. nedēļā, salīdzinot abās grupās iegūtos rezultātus, tika konstatēta to līdzība.

5. tabula. Efektivitāti raksturojošā atbildreakcija pētījumā DRIVE-SHIFT (izmantojot momentuzņēmuma pieeju)

	Delstrigo ISG vienreiz dienā	**Sākumshēma DSG**

Iznākums	48. nedēļa n = 447	24. nedēļa n = 223
HIV-1 RNS < 40 kopiju/ml	90 %	93 %
ISG un DSG, atšķirība (95 % TI)*	–3,6 % (–8,0–0,9 %)	
To pacientu % daļa, kuriem HIV-1 RNS bija < 40 kopiju/ml (atkarībā no saņemtās sākumshēmas)		
Ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprināts PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Ar kobicistatu pastiprināts elvitegravīrs	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
To pacientu % daļa, kuriem HIV-1 RNS bija < 40 kopiju/ml (atkarībā no CD4+ šūnu sākotnējā skaita/mm^3)		
< 200 šūnu/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 šūnu/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNS ≥ 40 kopiju/ml†	3 %	4 %
Nav viroloģisku datu par attiecīgo laikposmu	8 %	3 %
Dalība pētījumā pārtraukta BP vai nāves dēļ‡	3 %	0
Dalība pētījumā pārtraukta citu iemeslu dēļ§	4 %	3 %
Piedalījās pētījumā, bet nav datu par attiecīgo laikposmu	0	0

* 95 % TI terapeitiskās atšķirības vērtēšanai aprēķinātas, izmantojot pēc stratificēšanas koriģēto Mantela-Henšela metodi.

† Pieskaitīti tie ISG grupas pacienti, kuri pētījuma terapiju vai piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 48. nedēļai, un DSG grupas pacienti, kas pētījuma zāļu lietošanu vai piedalīšanos pētījumā pārtrauca līdz 24. nedēļai, jo zāles nebija efektīvas vai zaudēja savu efektivitāti, un ISG un DSG grupas pacienti, kam attiecīgi 48 un 24 nedēļu intervālā HIV-1 RNS bija ≥ 40 kopiju/ml.

‡ Pieskaitīti pacienti, kas piedalīšanos pētījumā pārtrauca nevēlamu blakusparādību (BP) vai nāves dēļ, ja šie notikumi attiecīgajā laikposmā bija iemesls tam, ka netika iegūti viroloģiskie dati par ārstēšanu.

§ Citi iemesli bija pacientu zaudēšana novērošanai, nelīdzestība pētījuma terapijai, ārstu lēmumi, protokola neievērošana un dalībnieka piekrišanas atsaukšana.

Sākumshēmai tika izmantots ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprināts PI (proti, atazanavīrs, darunavīrs vai lopinavīrs) vai ar kobicistatu pastiprināts elvitegravīrs) vai NNRTI (proti, efavirenzs, nevirapīns vai rilpivirīns). Abu veidu zāles tika lietotas vienlaikus ar diviem NRTI.

Zāļu lietošanas pārtraukšana nevēlamo blakusparādību dēļ

Pētījumā DRIVE-AHEAD 48. nedēļā Delstrigo grupā bija mazāks zāļu lietošanu pārtraukušo pētāmo personu īpatsvars (3,0 %) nekā EFV/FTC/TDF grupā (6,6 %).

Pediatriskā populācija

DOR/3TC/TDF efektivitāte tika vērtēta nemaskētā vienas grupas pētījumā ar HIV-1 inficētiem pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem (IMPAACT 2014 (protokols 027)).

Pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons: no 12 līdz 17), 58 % bija sieviešu dzimuma, 78 % bija aziāti un 22 % bija melnās rases pārstāvji, un CD4+ T šūnu skaita mediāna bija 713 šūnas mm^3 (diapazons: 84 līdz 1397). Pēc pārejas uz DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) pacientu ar vīrusu supresiju tā saglabājās (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 24. nedēļā un 93 % (40/43) supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) saglabājās 48. nedēļā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Delstrigo izmantošanu cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas devas veidā lietojot vienu doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila tableti veselām pētāmajām personām (N=24) tukšā dūšā, tika panākta līdzīga doravirīna, lamivudīna un tenofovīra kopējā iedarbība, kā tad, ja tika lietotas doravirīna tabletes (100 mg) kopā ar lamivudīna tabletēm (300 mg) un tenofovīra disoproksila (fumarāta) tabletēm (245 mg). Veselām pētāmajām personām lietojot vienu Delstrigo tableti kopā ar augsta tauku satura maltīti, doravirīna C_{24} bija par 26 % lielāka, savukārt AUC un C_{max} būtiski nemainījās. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, lamivudīna C_{max} bija par 19 % zemāka, savukārt AUC būtiski nemainījās. Tenofovīra C_{max}, lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, bija par 12 % zemāka, bet AUC vērtība bija par 27 % lielāka. Šīs farmakokinētiskās atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

Doravirīns
Doravirīna farmakokinētika tika pētīta veseliem cilvēkiem un pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju. Doravirīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju ir līdzīga. Lietojot zāles vienreiz dienā, līdzsvara stāvoklis parasti tika sasniegts līdz 2. dienai, un uzkrāšanās attiecība, vērtējot AUC_{0-24}, C_{max} un C_{24}, bija robežās no 1,2 līdz 1,4. Tālāk sniegta informācija par doravirīna farmakokinētiku līdzsvara stāvoklī pēc 100 mg devas lietošanas vienreiz dienā pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi.

Raksturlielums GM (%CV)	AUC_{0-24} µg•h/ml	C_{max} µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirīns 100 mg vienreiz dienā	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: ģeometriskā vidējā vērtība, %CV: ģeometriskais variācijas koeficients			

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas. Doravirīna aplēstā absolūtā biopieejamība, lietojot 100 mg tableti, ir aptuveni 64 %.

Izkliede

Pamatojoties uz intravenozas mikrodevas ievadīšanu, doravirīna izkliedes tilpums ir 60,5 l. Aptuveni 76 % doravirīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, doravirīna metabolismu nodrošina pamatā CYP3A.

Eliminācija

Doravirīns
Doravirīna terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 15 stundas. Doravirīna eliminācija pamatā notiek oksidatīvā metabolisma ceļā, ko mediē CYP3A4. Doravirīna eliminācija var ietvert neizmainītas zāļu vielas izdalīšanos ar žulti, taču šim eliminācijas ceļam nav paredzama būtiska nozīme. Neizmainītas zāļu vielas izdalīšanās ar urīnu ir minimāla.

Lamivudīns
Pēc iekšķīgas lietošanas lamivudīns ātri uzsūcas un plaši izkliedējas organismā. Pēc vairākkārtējas 300 mg lielas lamivudīna devas lietošanas vienreiz dienā 7 dienu garumā 60 veselām pētāmajām personām C_{max} līdzsvara stāvoklī ($C_{max,ss}$) bija 2,04 ± 0,54 µg/ml (vidējā vērtība ± SD), un 24 stundu

AUC līdzsvara stāvoklī ($AUC_{24,ss}$) bija 8,87 ± 1,83 µg•stundas/ml. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema. Aptuveni 71 % no intravenozi ievadītas lamivudīna devas tiek atgūta urīnā neizmainītas zāļu vielas veidā. Lamivudīna metabolisms ir maznozīmīgs eliminācijas ceļš. Vienīgais zināmais metabolīts cilvēka organismā ir trans-sulfoksīda metabolīts (aptuveni 5 % no perorāli lietotas devas pēc 12 stundām). Lielākajā daļā vienreizējas devas pētījumu pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju vai veselām pētāmajām personām, kad seruma paraugus ņēma 24 stundu garumā pēc zāļu lietošanas, novērotais vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{½}$) bija robežās no 5 līdz 7 stundām. Pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju kopējais klīrenss bija 398,5 ± 69,1 ml/min (vidējā vērtība ± SD).

Tenofovīra disoproksils
Pēc vienreizējas 245 mg tenofovīra disoproksila devas perorālas lietošanas pētāmajām personām ar HIV-1 infekciju tukšā dūšā C_{max} tika sasniegta vienas stundas laikā. C_{max} un AUC vērtības bija attiecīgi 0,30 ± 0,09 µg/ml un 2,29 ± 0,69 µg•h/ml. Perorāli lietota tenofovīra biopieejamība no tenofovīra disoproksila tukšā dūšā ir aptuveni 25 %. *In vitro* mazāk nekā 0,7 % tenofovīra (0,01 līdz 25 µg/ml) saistās ar plazmas olbaltumvielām. Aptuveni 70-80 % no intravenozi ievadītas tenofovīra devas tiek atgūta urīnā neizmainītas zāļu vielas veidā 72 stundu laikā pēc ievadīšanas. Tenofovīrs tiek eliminēts, kombinējoties glomerulārajai filtrācijai un aktīvajai tubulārajai sekrēcijai, un renālais klīrenss pieaugušajiem, kuriem CrCl ir lielāks par 80 ml minūtē, ir 243,5 ± 33,3 ml/minūtē (vidējā vērtība ± SD). Pēc perorālas ievadīšanas tenofovīra terminālais pusperiods ir aptuveni 12-18 stundas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka ne tenofovīra disoproksils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti.

<u>Nieru darbības traucējumi</u>

Doravirīns
Doravirīna izvadīšana caur nierēm ir minimāla. Pētījumā, kurā 8 pētāmās personas ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzināja ar 8 pētāmajām personām bez nieru darbības traucējumiem, doravirīna kopējā ekspozīcija pēc vienas devas lietošanas pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija par 31 % lielāka. Populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā iekļāva pētāmās personas ar CrCl no 17 līdz 317 ml/min, nieru darbības rādītājiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz doravirīna farmakokinētiku. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lamivudīns
Pētījumi ar lamivudīnu liecina, ka pacientiem ar nieru disfunkciju samazināta klīrensa dēļ ir paaugstināta koncentrācija plazmā (AUC). Pamatojoties uz datiem par lamivudīnu, Delstrigo nav ieteicams pacientiem ar CrCl < 50 ml/min.

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra farmakokinētiskie raksturlielumi tika noteikti pēc vienreizējas 245 mg lielas tenofovīra disoproksila devas lietošanas 40 pieaugušām pētāmajām personām bez HIV infekcijas, bet ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, ko noteica pēc CrCl sākumstāvoklī (normāla nieru darbība ir tad, ja CrCl ir > 80 ml/min; viegli nieru darbības traucējumi ir tad, ja CrCl ir 50-79 ml/min; vidēji smagi nieru darbības traucējumi ir tad, ja CrCl ir 30-49 ml/min, bet smagi nieru darbības traucējumi ir tad, ja CrCl ir 10-29 ml/min). Salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli nieru darbības rādītāji, pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem tenofovīra vidējā (%CV) kopējā iedarbība no 2,185 (12 %) ng•h/ml, kāda tika novērota pētāmajām personām ar CrCl > 80 ml/min, palielinājās attiecīgi līdz 3,064 (par 30 %) ng•h/ml, 6,009 (par 42 %) ng•h/ml un 15,985 (par 45 %) ng•h/ml.

Tenofovīra farmakokinētika pieaugušām pētāmajām personām, kurām netiek veikta hemodialīze un CrCl < 10 ml/min, un pētāmajām personām ar nieru slimība terminālā stadijā, kad stāvoklis tiek kontrolēts ar peritoneālo vai cita veida dialīzi, nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Doravirīns
Doravirīna metabolismu un elimināciju pamatā nodrošina aknas. Pētījumā, kurā 8 pētāmās personas ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kas bija klasificējami kā atbilstoši B pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas galvenokārt palielinātu encefalopātijas un ascīta rādītāju dēļ) salīdzināja ar 8 pētāmajām personām bez aknu darbības traucējumiem, nebija klīniski nozīmīgu doravirīna farmakokinētikas atšķirību. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Doravirīns nav pētīts pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lamivudīns
Lamivudīna farmakokinētiskās īpašības noteiktas pētāmajām personām ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem. Pavājināta aknu darbība neietekmēja farmakokinētiskos raksturlielumus. Nav pierādīts lamivudīna drošums un efektivitāte dekompensētas aknu slimības gadījumā.

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra farmakokinētika pēc 245 mg tenofovīra disoproksila devas lietošanas pētīta ar HIV neinficētām pētāmajām personām ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem. Starp pētāmajām personām ar aknu darbības traucējumiem un pētāmajām personām, kurām nebija aknu darbības traucējumu, nekonstatēja klīniski nozīmīgas tenofovīra farmakokinētikas atšķirības.

Pediatriskā populācija

Doravirīna vidējā kopējā iedarbība 54 pediatriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuri IMPAACT 2014 (protokols 027) saņēma doravirīnu vai doravirīnu/lamivudīnu/tenofovīra disoproksilu, bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc doravirīna vai doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošanas. Lamivudīna un tenofovīra kopējā iedarbība pediatriskām pētāmām personām pēc doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošanas bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc lamivudīna un tenofovīra disoproksila lietošanas (6. tabula).

6. tabula. Doravirīna, lamivudīna un tenofovīra līdzsvara stāvokļa farmakokinētika pēc doravirīna vai doravirīna/lamivudīna/tenofovīra disoproksila lietošanas ar HIV inficētiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 35 kg

Parametrs*	Doravirīns†	Lamivudīns‡	Tenofovīrs‡
AUC_{0-24} (µg•h/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Izteikts kā ģeometriskā vidējā vērtība (%CV: ģeometriskais variācijas koeficients)
†No populācijas FK analīzes (n=54)
‡No intensīvās FK analīzes (n=10)
Saīsinājumi: AUC=laukums zem laika-koncentrācijas līknes; C_{max}=maksimālā koncentrācija; C_{24}=koncentrācija pēc 24 stundām

Gados vecāki cilvēki

Lai arī pētījumos iekļauts ierobežots tādu dalībnieku skaits, kuru vecums ir vismaz 65 gadi (n = 36), I fāzes pētījumā vai populācijas farmakokinētikas analīzē pētāmajām personām, kuru vecums bija vismaz 65 gadi, nekonstatēja klīniski nozīmīgas doravirīna farmakokinētikas atšķirības salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kuras bija jaunākas par 65 gadiem. Lamivudīna un tenofovīra farmakokinētika nav pētīta pētāmajām personām pēc 65 gadu vecuma. Deva nav jāpielāgo.

Dzimums

Starp vīriešiem un sievietēm nav konstatētas klīniski nozīmīgas doravirīna, lamivudīna vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības.

Rase

Doravirīns
Pamatojoties uz doravirīna farmakokinētikas analīzi, veselu un ar HIV-1 inficētu pētāmo personu populācijām nav konstatētas klīniski nozīmīgas doravirīna farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases.

Lamivudīns
Būtisku vai klīniski nozīmīgu lamivudīna farmakokinētikas atšķirību atkarībā no rases nav.

Tenofovīra disoproksils
Citu rases un etnisko grupu, izņemot baltās rases, pārstāvju skaits nebija pietiekams, lai atbilstoši noteiktu iespējamās farmakokinētiskās atšķirības starp šīm populācijām pēc tenofovīra disoproksila lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā toksicitāte

Doravirīns
Reprodukcijas pētījumi veikti ar žurkām un trušiem, kuri saņēma doravirīnu perorāli un kuriem tā kopējā iedarbība aptuveni 9 reizes (žurkām) un 8 reizes (trušiem) pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkiem gadījumā, ja tiek lietota cilvēkiem ieteiktā deva (CID); šajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz embriofetālo attīstību (žurkām un trušiem) vai pre-/postnatālo attīstību (žurkām). Pētījumos ar grūsnām trušu un žurku mātītēm pierādīts, ka doravirīns caur placentu nonāk pie augļa un ka tā koncentrācija augļa plazmā ir līdz 40 % (trušiem) vai līdz 52 % (žurkām) no tās, kāda 20. grūsnības dienā konstatējama mātītes organismā.

Pēc perorālas lietošanas doravirīns nonāca laktējošu žurku mātīšu pienā, un šīs zāļu vielas koncentrācija pienā aptuveni 1,5 reizes pārsniedza tās koncentrāciju mātītes plazmā.

Lamivudīns
Lamivudīns pētījumos ar dzīvniekiem nebija teratogēns, taču bija pazīmes, kas liecināja par palielinātu agrīnu trušu embriju bojāeju, kad zāļu vielas kopējā sistēmiskā iedarbība bija relatīvi zema un līdzīga tai, kāda tiek sasniegta cilvēka organismā. Žurkām līdzīgu efektu nenovēroja arī tad, ja kopējā sistēmiskā iedarbība bija ļoti augsta.

Tenofovīra disoproksils
Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem nekonstatēja ietekmi uz pārošanos, fertilitāti, grūsnību vai augli raksturojošiem parametriem. Tomēr peri-/postnatālās toksicitātes pētījumā, kurā tika lietotas mātītei toksiskas devas, tenofovīra disoproksils samazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un dzīvsvaru.

Kancerogenitāte

Doravirīns
Perorāli lietota doravirīna ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām nekonstatēja iespējamu kancerogenitāti, kad zāļu vielas aplēstā kopējā iedarbība bija līdz 6 reizēm (pelēm) un līdz 7 reizēm (žurkām) lielāka par kopējo iedarbību cilvēka organismā, lietojot CID.

Lamivudīns
Perorāli lietota lamivudīna ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām nekonstatēja

iespējamu kancerogenitāti, kad zāļu vielas kopējā iedarbība bija līdz 12 reizēm (pelēm) un līdz 57 reizēm (žurkām) lielāka par kopējo iedarbību cilvēka organismā, lietojot CID.

Tenofovīra disoproksils
Perorāli lietotas zāļu vielas kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm tika konstatēta tikai zema divpadsmitpirkstu zarnas audzēju sastopamība, lietojot ārkārtīgi lielas devas pelēm. Maz ticams, ka informācija par tādiem audzējiem varētu būt būtiska cilvēkiem.

Mutagenitāte

Doravirīns
In vitro un *in vivo* testu sērijā doravirīnam nekonstatēja genotoksisku iedarbību.

Lamivudīns
Lamivudīns nebija mutagēns L5178Y peļu limfomas testā vai klastogēns citoģenētikas testā, izmantojot cilvēka limfocītu šūnu kultūru. Lamivudīns nebija mutagēns mikrobioloģiskajā mutagenitātes testā, *in vitro* šūnu transformācijas testā, žurku mikrokodoliņu testā, žurku kaulu smadzeņu citoģenētiskajā testā un testā, kurā vērtēja neparedzētu DNS sintēzi žurku aknās.

Tenofovīra disoproksils
Tenofovīra disoproksils bija mutagēns *in vitro* peļu limfomas testā un uzrādīja negatīvu rezultātu *in vitro* bakteriālajā mutagenitātes testā (Eimsa testā). *In vivo* peļu mikrokodoliņu testā tenofovīra disoproksils uzrādīja negatīvu rezultātu, lietojot to peļu tēviņiem.

Ietekme uz fertilitāti

Doravirīns
Doravirīns neietekmēja fertilitāti, pārošanās rādītājus vai agrīno embrionālo attīstību, kad to lietoja žurkām un tā kopējā iedarbība līdz 7 reizēm pārsniedza to, kāda vērojama cilvēkiem pēc CID lietošanas.

Lamivudīns
Lamivudīns neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Tenofovīra disoproksils
Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem nekonstatēja ietekmi uz pārošanos, fertilitāti, grūsnību vai augli raksturojošiem parametriem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Doravirīns
Doravirīna lietošana toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem nebija saistīta ar toksicitāti.

Lamivudīns
Lielu lamivudīna devu lietošana toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem nebija saistīta ne ar kādu būtisku orgānu toksicitāti. Augstākā devu līmenī tika novērota vāja ietekme uz aknu un nieru funkciju raksturlielumiem kopā ar dažkārt novērotu aknu masas samazināšanos. Novērotie klīniski būtiskie efekti bija eritrocītu skaita samazināšanās un neitropēnija.

Tenofovīra disoproksils
Attiecībā uz klīnisko lietošanu iespējami būtiskas atrades atkārtotu devu pētījumā ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, kad kopējās iedarbības līmenis pārsniedza vai bija vienāds ar klīnisko kopējās iedarbības līmeni, ietvēra izmaiņas nieru darbības un kaulu raksturlielumos, kā arī zemāku fosfātu koncentrāciju serumā. Kaulu toksicitāte tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts kaulu minerālais blīvums (KMB) (žurkām un suņiem). Kaulu toksicitāte jaunām pieaugušām žurkām un suņiem tika novērota, ja kopējā iedarbība bija ≥ 5 reižu lielāka par kopējo iedarbību pediatriskiem vai

pieaugušiem pacientiem; kaulu toksicitāte radās juveniliem inficētiem pērtiķiem, ja pēc subkutānas ievadīšanas bija ļoti augsta kopējā iedarbība (≥ 40 reižu lielāka nekā kopējā iedarbība pacientiem). Žurku un pērtiķu pētījumu atrades liecināja, ka rodas ar savienojumu saistīta fosfāta uzsūkšanās samazināšanās zarnās un iespējama sekundāra KMB samazināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Hipromelozes acetāta sukcināts
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Karnauba vasks (E903)
Hipromeloze (E464)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā pudelē un glabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemiet desikantu. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā kartona kastītē ir augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar silikagena desikantiem.

Pieejami šādi iepakojumu izmēri:
- 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm.
- 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles, kas satur 30 apvalkotās tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 22. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu* un *periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg apvalkotās tabletes
doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna, 300 mg lamivudīna un 245 mg tenofovīra disoproksila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai. Norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Delstrigo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg apvalkotās tabletes*doravirinum/lamivudinum/tenofovirum disoproxilum*

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg doravirīna, 300 mg lamivudīna un 245 mg tenofovīra disoproksila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg apvalkotās tabletes
doravirinum/ lamivudinum/ tenofovirum disoproxilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Delstrigo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Delstrigo lietošanas
3. Kā lietot Delstrigo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Delstrigo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Delstrigo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Delstrigo
Delstrigo lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par "pretretrovīrusu zālēm".

Delstrigo satur šādas aktīvās vielas:
- doravirīnu - nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI);
- lamivudīnu - nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI);
- tenofovīra disoproksilu - nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI).

Kādam nolūkam lieto Delstrigo
Delstrigo lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 35 kg. HIV ir vīruss, kas izraisa AIDS (iegūto imūndeficīta sindromu). Jūs nedrīkstat lietot Delstrigo, ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūsu infekciju izraisījušais vīruss ir rezistents pret jebkurām no Delstrigo sastāvā esošajām zālēm.

Kā Delstrigo darbojas
Delstrigo darbojas, novēršot HIV vīrusa vairošanos ķermenī. Tas palīdz, jo:
- samazina HIV daudzumu asinīs (tā dēvēto "vīrusa slodzi");
- palielina ‘$CD4^+$ leikocītu T šūnu’ skaitu asinīs. Tas imūnsistēmu var padarīt spēcīgāku. Tas var samazināt agrīnas nāves iestāšanās vai infekciju risku, kāds pastāv, ja imūnsistēma ir vāja.

2. Kas Jums jāzina pirms Delstrigo lietošanas

Nelietojiet Delstrigo šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret doravirīnu, lamivudīnu vai tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:
  - karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles krampju ārstēšanai);
  - rifampicīns, rifapentīns (zāles tuberkulozes ārstēšanai);
  - divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai) vai zāles, kuru sastāvā tā ir;
  - mitotāns (zāles vēža ārstēšanai);
  - enzalutamīds (zāles prostatas vēža ārstēšanai);
  - lumakaftors (zāles cistiskās fibrozes ārstēšanai).

Nelietojiet Delstrigo, ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā. Ja šaubāties, pirms Delstrigo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Skatīt arī sarakstu apakšpunktā "Citas zāles un Delstrigo".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Delstrigo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Smagas ādas reakcijas
Saistībā ar Delstrigo terapiju ir ziņots par smagām ādas reakcijām, tai skaitā, Stīvensa-Džonsona sindromu un (vai) toksisku epidermas nekrolīzi. Pārtrauciet Delstrigo lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm smagajām ādas blakusparādībām, kas aprakstītas 4. punktā.

B hepatīta infekcijas paasinājums
Ja Jums ir gan HIV, gan B hepatīta vīrusa infekcija, hepatīts var pastiprināties, pārtraucot Delstrigo lietošanu. Jums var būt nepieciešams veikt asinsanalīzes vairākus mēnešu pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pārrunājiet savu hepatīta terapiju ar ārstu.

Jauni nieru darbības traucējumi, to vidū nieru mazspēja, vai nieru darbības traucējumu pastiprināšanās
Tas iespējams dažiem cilvēkiem, kuri lieto Delstrigo. Ārsts pirms Delstrigo lietošanas un tās laikā veiks Jums asinsanalīzes, lai pārbaudītu nieru darbības rādītājus.

Kaulu bojājumi
Tie iespējami dažiem cilvēkiem, kuri lieto Delstrigo. Kaulu bojājumi ietver kaulu sāpes, un mīkstināšanos vai trauslumu (kas var izraisīt kaulu lūzumus). Radušās arī locītavu vai muskuļu sāpes vai muskuļu vājums. Jūsu ārstam var būt nepieciešams veikt Jums papildu pārbaudes, lai pārbaudītu Jūsu kaulus.

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms
Tas var notikt, sākot lietot jebkuras zāles HIV infekcijas ārstēšanai, to vidū Delstrigo. Imūnsistēma var kļūt spēcīgāka un spējīga cīnīties pret infekcijām, kas ilgu laiku ir bijušas organismā apslēptā veidā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums sākas jebkādi jauni simptomi pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nedrīkst dot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 35 kg. Delstrigo lietošana bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 35 kg, vēl nav pētīta.

Citas zāles un Delstrigo
Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, jo citas zāles var ietekmēt Delstrigo iedarbību un arī Delstrigo var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību.

Ir dažas zāles, kuras nedrīkst lietot kopā ar Delstrigo. To sarakstu skatīt punktā "Nelietojiet Delstrigo šādos gadījumos".

Konsultējieties ar ārstu, pirms kopā ar Delstrigo lietojat šādas zāles, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina Jūsu zāļu deva:
- bosentāns (zāles plaušu slimības ārstēšanai);
- dabrafenibs (zāles ādas vēža ārstēšanai);
- lesinurads (zāles podagras ārstēšanai);
- modafinils (zāles pārmērīgas miegainības ārstēšanai);
- nafcilīns (zāles dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- rifabutīns (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- etiltelotristats (zāles caurejas ārstēšanai cilvēkiem ar karcinoīda sindromu);
- tioridazīns (zāles psihisku traucējumu, piemēram, šizofrēnijas, ārstēšanai).

Ja ārsts pieņems lēmumu, ka Jums šīs zāles jālieto kopā ar Delstrigo, viņš Jums parakstīs arī doravirīna 100 mg tabletes, kas būs jālieto katru dienu pa vienai tabletei aptuveni 12 stundas pēc Delstrigo devas lietošanas.

Ārsts var arī kontrolēt zāļu līmeni asinīs vai novērot, vai Jums nerodas blakusparādības, ja kopā ar Delstrigo lietosiet šādas zāles:
- ledipasvīru/sofosbuvīru (zāles C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- sirolimu (zāles ķermeņa imūnās atbildreakcijas kontrolēšanai pēc transplantācijas);
- sofosbuvīru/velpatasvīru (zāles C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- takrolimu (zāles ķermeņa imūnās atbildreakcijas kontrolēšanai pēc transplantācijas);
- sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktitolu vai maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrumus), ja tie tiek lietoti regulāri.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu Delstrigo lietošanas radīto risku un sniegto ieguvumu. Grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no Delstrigo lietošanas. Šāds nosacījums pastāv, jo šo zāļu lietošana grūtniecības laikā nav pētīta un nav zināms, vai Delstrigo nodarīs kaitējumu bērnam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Vadot transportlīdzekli, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot mehānismus, ievērojiet piesardzību, ja pēc šo zāļu lietošanas Jums ir nogurums, reibonis vai miegainība.

Delstrigo tabletes satur laktozi
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir laktozes nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Delstrigo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Delstrigo ir pilnīga ārstēšanas shēma, ko lieto vienas tabletes veidā HIV infekcijas ārstēšanai.

Cik daudz zāļu lietot
Ieteicamā deva ir 1 tablete vienreiz dienā. Ja lietojat noteiktas zāles, ārsts var mainīt Jūsu lietotā doravirīna daudzumu. Šādu zāļu sarakstu skatīt punktā "Citas zāles un Delstrigo".

Šo zāļu lietošana
- Norijiet vienu veselu tableti (nesasmalciniet un nekošļājiet to).
- Šīs zāles var lietot ēdienreižu laikā vai maltīšu starplaikā.

Ja esat lietojis Delstrigo vairāk, nekā noteikts
Nepārsniedziet ieteikto devu. Ja nejauši lietojat lielāku devu, sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Delstrigo
- Svarīgi, lai Jūs neaizmirstu vai neizlaistu Delstrigo devas.
- Ja aizmirsta viena zāļu deva, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču tad, ja 12 stundu laikā jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš.
- Nelietojiet uzreiz divas Delstrigo devas, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Delstrigo
Nepalieciet bez Delstrigo krājumiem. Atjaunojiet savu recepti vai vērsieties pie ārsta, pirms izlietoti visi Delstrigo krājumi.

Ja Jūs pārtrauksiet lietot Delstrigo, ārstam vairāku mēnešu garumā vajadzēs bieži pārbaudīt Jūsu veselību un regulāri veikt asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jums esošo HIV infekciju. Ja Jums ir HIV infekcija un B hepatīta infekcija, ir īpaši svarīgi nepārtraukt Delstrigo lietošanu, iepriekš par to nekonsultējoties ar ārstu. Dažiem pacientiem asinsanalīžu rezultāti vai simptomi liecina par hepatīta paasinājumu pēc tam, kad pārtraukta lamivudīna vai tenofovīra disoproksila lietošana (tās ir divas no trim Delstrigo aktīvajām vielām). Ja Delstrigo lietošana ir pārtraukta, Jūsu ārsts var ieteikt Jums atsākt B hepatīta ārstēšanu. Četru mēnešu garumā pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums var būt nepieciešams veikt asinsanalīzes, lai noteiktu aknu darbības rādītājus. Dažiem pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi šo zāļu lietošanas pārtraukšana nav ieteicama, jo tās rezultātā iespējams hepatīta paasinājums, kas var būt bīstams dzīvībai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar savu ārstu.

Nekavējoties pārtrauciet Delstrigo lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem: sarkanīgus, nepiepaceltus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šādu nopietnu ādas izsitumu parādīšanās (Stīvensa-Džonsona sindroma un (vai) toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šo reakciju biežumu nav iespējams noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:
- patoloģiski sapņi, grūtības iemigt (bezmiegs);
- galvassāpes, reibonis, miegainība;
- klepus, deguna simptomi;
- slikta dūša, caureja, vēdersāpes, vemšana, gāzu uzkrāšanās (flatulence);
- matu zudums, izsitumi;
- muskuļu simptomi (sāpes, stīvums);
- noguruma sajūta, drudzis.

Asins analīzēs var atklāt arī:
- paaugstinātu aknu enzīma (ALAT) līmeni.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:
- nakts murgi, depresija, trauksme, uzbudināmība, apjukums, pašnāvnieciskas domas;
- grūtības koncentrēties, atmiņas traucējumi, plaukstu un pēdu tirpšana, stīvi muskuļi, slikts miegs;
- augsts asinsspiediens;
- aizcietējums, diskomforta sajūta vēderā, vēdera palielināšanās vai piepūšanās, gremošanas traucējumi, mīkstas fēces, spazmas vēderā, bieža vēdera izeja, aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (izraisa vēdersāpes, vemšanu);
- nieze;
- locītavu sāpes, muskuļaudu noārdīšanās, muskuļu vājums;
- vājuma sajūta, vispārēja savārguma sajūta.

Asins analīzēs var konstatēt arī:
- samazinātu balto asins šūnu skaitu asinīs (neitropēniju);
- samazinātu sarkano asins šūnu skaitu asinīs (anēmiju);
- samazinātu trombocītu skaitu asinīs (Jums var vieglāk rasties asiņošana);
- samazinātu fosfāta līmeni asinīs;
- samazinātu kālija līmeni asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- paaugstinātu aknu enzīma (ASAT) līmeni;
- paaugstinātu lipāzes līmeni asinīs;
- paaugstinātu amilāzes līmeni;
- samazinātu hemoglobīna līmeni asinīs.

Sāpes muskuļos, muskuļu vājums un samazināts kālija vai fosfāta daudzums asinīs var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājuma dēļ.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem:
- agresivitāte, halucinācijas, adaptācijas traucējumi, noskaņojuma pārmaiņas, staigāšana miegā;
- apgrūtināta elpošana, palielinātas mandeles;
- nepilnīgas defekācijas sajūta;
- palielinātas aknas vai aknu steatoze, dzeltena āda vai acu baltumi, vēdersāpes, ko izraisa aknu iekaisums;
- alerģijas izraisīts ādas iekaisums, vaigu, deguna, zoda un pieres apsārtums, reljefi izsitumi vai pūtītes uz sejas, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- muskuļu vājums, mīkstāki kauli (ar kaulu sāpēm un dažkārt lūzumu rašanos);
- nieru bojājumi, nierakmeņi, nieru mazspēja, nieru caurulīšu šūnu bojājums, nieres bojājums, liels urīna daudzums un slāpju sajūta;
- sāpes krūtīs, aukstuma sajūta, sāpes, slāpes.

Asins analīzēs var atklāt arī:
- pazeminātu magnija līmeni;
- laktacidozi (pārmērīgs pienskābes daudzums asinīs);
- paaugstinātu kreatīnfosfokināzes līmeni.

Ļoti reti: var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

Asins analīzēs var atklāt arī:
- kaulu smadzeņu nespēju veidot jaunus eritrocītus (izolētu eritrocītu aplāziju).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Delstrigo

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc EXP.
- Pudelē ir desikants, kas pasargā tabletes no mitruma. Vienā pudelē tie var būt vairāki. Desikantam ir jāpaliek pudelē un to nedrīkst izmest, kamēr nav izlietotas visas zāles.
- Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Delstrigo satur
- Aktīvās vielas ir 100 mg doravirīna, 300 mg lamivudīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir kroskarmelozes nātrija sāls E468, hipromelozes acetāta sukcināts, magnija stearāts E470b, mikrokristāliskā celuloze E460, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds E551, nātrija stearilfumarāts. Tabletes ir apvalkotas ar pārklājuma materiālu, kura sastāvā ir šādas sastāvdaļas: karnaubas vasks E903, hipromeloze E464, dzeltenais dzelzs oksīds E172, laktozes monohidrāts, titāna dioksīds E171 un triacetīns E1518.

Delstrigo ārējais izskats un iepakojums
Delstrigo ir pieejams kā dzeltena ovālas formas apvalkotā tablete, kurai vienā pusē ir iespiests korporācijas logo un "776", bet otra puse ir gluda.

Pieejami šādi iepakojumu izmēri:
- 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm.
- 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pārskatīta {**MM/GGGG**}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.