

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine, 300 mg ta' lamivudine (3TC), u 245 mg ta' tenofovir disoproxil b'hala tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 8.6 mg lactose (b'hala monohydrate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola safra, ta' għamla ovali, b'daqs ta' 21.59 mm x 11.30 mm, imnaqqxa bil-logo tal-kumpanija u 776 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Delstrigo huwa indikat għat-trattament ta' adulti infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1 (HIV-1, *human immunodeficiency virus type 1*) mingħajr xhieda fil-preżent jew fil-passat ta' reżistenza għall-klassi ta' inibituri mhux nucleoside ta' reverse transcriptase (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) għal lamivudine, jew għal tenofovir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Delstrigo huwa indikat ukoll għat-trattament ta' adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu tal-anqas 35 kg li huma infettati b'HIV-1 mingħajr xhieda fil-passat jew fil-preżent ta' reżistenza għall-klassi ta' NNRTI, lamivudine, jew tenofovir u li kellhom tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' korsijiet oħra li ma fihomx tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Delstrigo hija pillola waħda ta' 100/300/245 mg li tittieħed mill-ħalq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Aġġustament fid-doża

Jekk Delstrigo jingħata flimkien ma' rifabutin, id-doża ta' doravirine għandha tiżdied għal 100 mg darbtejn kuljum. Dan jinkiseb billi żżid pillola waħda ta' 100 mg ta' doravirine (b'hala sustanza waħedha), li għandha tittieħed madwar 12-il siegħa bogħod mid-doża ta' Delstrigo (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti ta' doravirine flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A ma ġiex evalwat, iżda huma mistennija konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' doravirine. Jekk l-ġhoti flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A (eż., dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat

ethyl) ma jistax jiġi evitat, pillola waħda ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' Delstrigo (ara sezzjoni 4.5).

Doża maqbuża

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Delstrigo fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih is-soltu joħodha, il-pazjent għandu jieħu Delstrigo kemm jista' jkun malajr u jkompli jieħu d-doži bl-iskeda normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Delstrigo b'aktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u minflok għandu jieħu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat tas-soltu. Il-pazjent m'għandux jieħu 2 doži f'daqqa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' doravirine, lamivudine, u tenofovir disoproxil f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Ma hemm l-ebda xhieda li pazjenti anzjani jeħtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata attenzjoni speċjali f'dan il-grupp ta' età minhabba tibdil assoċjat mal-età bħal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Delstrigo f'pazjenti bi tneħħija stmata tal-kreatinina ($CrCl$, *creatinine clearance*) ≥ 50 mL/min.

Delstrigo m'għandux jinbeda f'pazjenti b' $CrCl$ stmata li hija < 50 mL/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Delstrigo għandu jitwaqqaf jekk il- $CrCl$ stmata tiddeterjora għal anqas minn 50 mL/min (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi jeħtieġu aġġustament fl-intervall bejn id-doži ta' lamivudine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Klassi A ta' Child-Pugh) jew moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) tal-fwied. Doravirine ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh). Mhux magħruf jekk l-esponiment għal doravirine jiżdiedx f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil jingħata lill-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Delstrigo fi tfal b'età anqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Delstrigo għandu jittiehed mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta u jimbela' sħiħ (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ġotti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma indutturi qawwija tal-enzima taċ-ċitokrom P450 CYP3A huwa kontraindikata minhabba li huwa mistenni li jseħh tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' Delstrigo (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu, iżda mhumiex limitati għal dawn li ġejjin:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentine
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- mitotane

- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Sostituzzjonijiet ta' NNRTI u l-użu ta' doravirine

Doravirine ma ġiex evalwat f'pazjenti b'falliment viroloġiku preċedenti għal xi terapija antiretrovirali oħra. Mutazzjonijiet assoċjati ma' NNRTI osservati waqt *screening* kienu parti mill-kriterji ta' esklużjoni fl-istudji ta' Fażi 2b/3. Ma ġiex stabbilit punt li oġġla minnu jkunx hemm tnaqqis fis-suxxettibbiltà, li rriżulta minn diversi sostituzzjonijiet ta' NNRTI, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-effikaċja klinika (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx evidenza klinika suffiċjenti biex tappoġġja l-użu ta' doravirine f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'evidenza ta' reżistenza għall-klassi ta' NNRTI.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs), inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*)/nekrولیżi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'korsijiet li fihom doravirine (ara sezzjoni 4.8). Fiż-żmien meta tingħata r-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, il-korsijiet li fihom doravirine għandhom jitwaqqfu immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif ikun xieraq). L-istatus kliniku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, u għandha tinbeda t-terapija xierqa. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjoni serja bħal TEN, bl-użu ta' korsijiet li fihom doravirine, it-trattament b'korsijiet li fihom doravirine m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent, fl-ebda mument.

Taħrix sever akut tal-epatite B f'pazjenti infettati b'HIV-1 u b'HBV fl-istess hin

Il-pazjenti kollha b'HIV-1 għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza tal-virus tal-epatite B (HBV, *hepatitis B virus*) qabel jibdew terapija antiretrovirali.

Taħrix sever akut tal-epatite B (eż., mard dikumpensat tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied) ġie rrappurtat f'pazjenti li jkunu infettati b'HIV-1 flimkien mal-HBV, u jkunu waqqfu lamivudine jew tenofovir disoproxil, tnejn mill-komponenti ta' Delstrigo. Pazjenti li jkunu infettati b'HIV-1 u HBV fl-istess hin għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib kemm b'segwitu kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-inqas diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'Delstrigo. Jekk ikun xieraq, tista' tkun iġġustifikata l-bidu ta' terapija kontra l-epatite B, speċjalment f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, minhabba li t-taħrix tal-epatite wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpens epatiku u insuffiċjenza tal-fwied.

Indeboliment ġdid jew li jmur għall-aġġar tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi, inklużi każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi u sindrome ta' Fanconi (ħsara fit-tubuli tal-kliewi b'ipofosfatemija severa), ġie rrappurtat bl-użu ta' tenofovir disoproxil, komponent ta' Delstrigo.

Delstrigo għandu jiġi evitat ma' prodotti mediċinali nefrotossiċi mogħtija fl-istess hin jew użati riċentement (eż., numru jew dożi kbar ta' prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi [NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]) (ara sezzjoni 4.5). Każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi wara l-bidu ta' dożi kbar jew numru ta' NSAIDs ġew irrappurtati f'pazjenti infettati bl-HIV b'fatturi ta' riskju għal funzjoni hażina tal-kliewi li dehru stabbli fuq tenofovir disoproxil. Xi whud mill-pazjenti kienu jeħtieġu rikoverar l-isptar u terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi. F'pazjenti b'riskju ta' funzjoni hażina tal-kliewi, għandhom jitqiesu alternattivi għal NSAIDs jekk dawn ikunu meħtieġa.

Ugħigh persistenti jew li jmur għall-agħar fl-għadam, ugħigh fid-dirgħajn u r-riglejn, ksur, u/jew ugħigh jew dgħufija fil-muskoli jistgħu jkunu manifestazzjonijiet ta' tubulopatija prossimali tal-kliwi u għandhom jinstigaw evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti li qegħdin f'riskju.

Huwa rakkomandat li l-CrCl stmata tiġi vvalutata fil-pazjenti kollha qabel tinbeda t-terapija u skont kif ikun xieraq b'mod kliniku matul it-terapija b'Delstrigo. F'pazjenti b'riskju ta' funzjoni hażina tal-kliwi, inkluzi pazjenti li kellhom avvenimenti renali qabel waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil, huwa rakkomandat li l-CrCl stmata, il-phosphorus fis-serum, il-glucose fl-awrina, u l-proteina fl-awrina jiġu stmata qabel il-bidu ta' Delstrigo u għandu jiġi smat il-monitoraġġ aktar frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi skont kif ikun xieraq għall-kundizzjoni medika tal-pazjent waqt it-terapija b'Delstrigo.

Lamivudine u tenofovir disoproxil jitnehhew l-aktar mill-kliwi. Delstrigo għandu jitwaqqaf jekk l-istima tal-CrCl tiddeterjora għal anqas minn 50 mL/min minhabba li l-aġġustament meħtieġ fl-intervall bejn id-doża ta' lamivudine u tenofovir disoproxil ma jistax jinkiseb bil-pillola kombinata b'doża fissa (ara sezzjoni 4.2).

Telf tal-għadam u difetti fil-mineralizzazzjoni

Densità tal-minerali tal-għadam

Fi provi kliniċi f'adulti infettati bl-HIV-1, tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' tnaqqis kemxejn akbar fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*) u żidiet fil-markaturi bijokimiċi tal-metaboliżmu tal-għadam, li jissuggerixxu zieda fir-rata tal-bdil tal-għadam meta mqabbel mal-kumparaturi. Il-livelli tal-ormon tal-paratirojde fis-serum u l-livelli tal-Vitamina D 1,25 ukoll kienu oġġla f'indivdwi li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil. Fi studji oħra (prospettivi u *cross-sectional*), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD deher f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors ta' dożaġġ li kien fih inibitur ta' protease imsaħħa.

Anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għall-ksur) jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi.

L-effetti ta' bidliet fil-BMD u fil-markaturi bijokimiċi marbuta ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa fit-tul tal-għadam u r-riskju ta' ksur fil-futur mhumiex magħrufa. L-istima tal-BMD għandha titqies għall-pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li għandhom storja ta' ksur patoloġiku tal-għadam jew fatturi oħra ta' riskju għall-osteoporozzi jew telf ta' għadam. Għalkemm l-effett ta' supplimentazzjoni bil-kalcium u l-Vitamina D ma ġiex studjat, tali supplimentazzjoni tista' tkun ta' benefiċċju fil-pazjenti kollha. Jekk jiġu ssuspettati anormalitajiet fl-għadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Difetti tal-mineralizzazzjoni

Każijiet ta' osteomalaċja assoċjati ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, intwerew bħala ugħigh fl-għadam jew ugħigh fid-dirgħajn u fir-riglejn u li jistgħu tikkontribwixxu għall-ksur, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-użu ta' tenofovir disoproxil. Artralġja u ugħigh jew dgħufija fil-muskolu ġew irrappurtati wkoll f'każijiet ta' tubulopatija prossimali tal-kliwi. Ipfosfatimja u osteomalaċja sekondarji għal tubulopatija prossimali tal-kliwi għandhom titqiesu f'pazjenti b'riskju ta' funzjoni hażina tal-kliwi li jkollhom sintom persistenti jew li jmorru għall-agħar fl-għadam jew fil-muskoli waqt li jkunu qed jirċievu prodotti li fihom tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti flimkien ma' prodotti antivirali oħra

Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine, jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir disoproxil, jew tenofovir alafenamide, jew ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.5). Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata ma' doravirine hlief jekk ikun meħtieġ għal aġġustament fid-doża (eż., ma' rifabutin) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-użu ma' indutturi ta' CYP3A

Għandu jkun hemm attenzjoni meta wiehed jippreskrivi doravirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-eponiment għal doravirine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni kien irrappurtat f'pazjenti ttrattati b'terapija antiretrovirali kombinata. Matul il-fażi inizjali ta' trattament antiretrovirali kombinat, il-pazjenti li s-sistema immuni tagħhom ttrisponi jistgħu jiżviluppaw rispons infjammatorju għal infezzjonijiet opportunisti indolenti jew residwali (bħal infezzjoni b'*Mycobacterium avium*, ċitomegalovirus, pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* [PCP, *Pneumocystis jirovecii pneumonia*], jew tuberkulożi), li jistgħu jkunu jehtieġu aktar evalwazzjoni u trattament.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves, epatite awtoimmuni, poljomiosite, u s-sindrome ta' Guillain-Barré) kienu wkoll irrappurtati li jsejnhu fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien għall-bidu tagħhom huwa aktar varjabbli u jista' jsejnh ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Lactose

Delstrigo fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Delstrigo huwa kors ta' dożaġġ komplut għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1; għalhekk, Delstrigo m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Information dwar interazzjonijiet possibbli ta' prodotti mediċinali ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra mhijiex provduta.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Delstrigo fih doravirine, lamivudine, u tenofovir disoproxil għalhekk, kwalunkwe interazzjonijiet identifikati għal dawn b'mod individwali huma rilevanti għal Delstrigo u huma ppreżentati f'Tabella 1.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq doravirine, lamivudine, u tenofovir disoproxil

Doravirine

Doravirine jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A, u prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A huma mistennja li jaffettwaw it-tneħħija ta' doravirine (ara sezzjoni 5.2).

Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija tal-enzima CYP3A minħabba li jkun mistenni li jsejnh tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

L-għoti flimkien mal-induttur moderat ta' CYP3A rifabutin naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' doravirine (ara Tabella 1). Meta Delstrigo jingħata flimkien ma' rifabutin, għandha tingħata doża ta' 100 mg ta' doravirine kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A ma' giex evalwat, iżda huma mistennja konċentrazzjonijiet imnaqqs ta' doravirine. Jekk l-għoti flimkien ma' indutturi moderati oħra ta' CYP3A (eż., debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) ma jistax jiġi evitat, għandha tingħata doża ta'

100 mg ta' doravirine kuljum, madwar 12-il siegħa wara l-ghoti tad-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

L-ghoti ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri ta' CYP3A jista' jwassal għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' doravirine fil-plażma. Madankollu, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta doravirine jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A.

Lamivudine

Minhabba li lamivudine jiġi eliminat primarjament mill-kliewi permezz ta' kombinazzjoni ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni attiva mit-tubuli (ara sezzjoni 5.2), l-ghoti ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni attiva mit-tubuli jista' jkun li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum.

Tenofovir disoproxil

Minhabba li tenofovir jiġi eliminat primarjament mill-kliewi permezz ta' kombinazzjoni ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni attiva mit-tubuli (ara sezzjoni 5.2), l-ghoti ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu għal sekrezzjoni attiva mit-tubuli permezz ta' OAT1, OAT3 jew MRP4 jista' jkun li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fis-serum.

Minhabba l-komponent tenofovir disoproxil f' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil, l-użu tal-prodott għandu jiġi evitat mal-użu fl-istess waqt jew riċenti ta' prodotti mediċinali nefrotossici. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir, aminoglycosides (eż., gentamicin), u doża għolja jew numru ta' NSAIDs (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' doravirine, lamivudine, u tenofovir disoproxil fuq prodotti mediċinali oħra

Doravirine

Doravirine bid-doża ta' 100 mg darba kuljum mhux probabbli li jkollu effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma dipendenti fuq il-proteini tat-trasport għall-assorbiment u/jew l-eliminazzjoni jew li huma metabolizzati mill-enzimi CYP.

Madankollu, l-ghoti ta' doravirine flimkien mas-sustrat sensittiv ta' CYP3A midazolam wassal għal tnaqqis ta' 18 % fl-esponiment għal midazolam, li jissuggerixxi li doravirine jista' jkun induttur dgħajef ta' CYP3A. Għalhekk, għandha tintuża l-kawtela meta wiehed jagħti doravirine flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati sensittivi ta' CYP3A li għandhom ukoll medda terapewtika stretta (eż., tacrolimus u sirolimus).

Lamivudine

Lamivudine ma jinibixxix u ma jinduċix l-enzimi CYP.

Tenofovir

Abbażi tar-riżultati ta' esperimenti *in vitro* u s-sensiela ta' reazzjonijiet magħrufa għall-eliminazzjoni ta' tenofovir, il-possibbiltà ta' interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

Tabella ta' interazzjoni

Tabella 1 turi l-interazzjonijiet stabbiliti u oħrajn possibbli ta' prodotti mediċinali mal-komponenti individwali ta' Delstrigo iżda ma tinkludix kollox (żieda hija indikata bħala ↑, tnaqqis huwa indikat bħala ↓, u l-ebda bidla bħala ↔). Għal interazzjonijiet possibbli ta' prodotti mediċinali ma' tenofovir disoproxil jew lamivudine, (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Delstrigo u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
Sustanzi li jnaqqsu l-aċtu		
antaċidu (suspensjoni orali ta' aluminium u magnesium hydroxide) (20 mL SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
pantoprazole (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
omeprazole	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin		
lisinopril	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ lisinopril	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antiandroġeni		
enzalutamide	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Antibijotiċi		
nafcillin	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Antikonvulżivi		

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Antidijabetiċi		
metformin (1 000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.94 (0.86, 1.03)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Mediċini kontra d-dijarea		
telotristat ethyl	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Sustanzi kontra l-gotta u urikosuriċi		
lesinurad	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Antimikobatterċi		
Doża waħda ta' rifampicin (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) Hafna doži ta' rifampicin (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01) ↓ doravirine AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
rifapentine	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
rifabutin (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (Induzzjoni ta' CYP3A)	Jekk doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' rifabutin, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Antineoplastiċi		
mitotane	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Antipsikotiċi		
thioridazine	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Sustanzi azole kontra l-fungi		
ketoconazole (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju		
diltiazem verapamil	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma' gietx studjata. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Trattament għall-fibrozi ċistika		
lumacaftor	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma' gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata.
Antagonisti tar-riċettur ta' endothelin		
bosentan	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma' gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma' jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Sustanzi antivirali għall-epatite Ċ		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD)	↑ doravirine AUC 1.56 (1.45, 1.68) C _{max} 1.41 (1.25, 1.58) C ₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (Inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0.96 (0.90, 1.02) C _{max} 0.96 (0.91, 1.01) C ₂₄ 0.96 (0.89, 1.04) ↔ grazoprevir AUC 1.07 (0.94, 1.23) C _{max} 1.22 (1.01, 1.47) C ₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 1.15 (1.07, 1.24) C_{max} 1.11 (0.97, 1.27) C₂₄ 1.24 (1.13, 1.36) ↔ ledipasvir AUC 0.92 (0.80, 1.06) C_{max} 0.91 (0.80, 1.02) ↔ sofosbuvir AUC 1.04 (0.91, 1.18) C_{max} 0.89 (0.79, 1.00) ↔ GS-331007 AUC 1.03 (0.98, 1.09) C_{max} 1.03 (0.97, 1.09) Mistenni: ↑ tenofovir	Pazjenti li jkunu qed jirċievu doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' ledipasvir/sofosbuvir għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata Mistenni: ↔ doravirine ↑ tenofovir	Pazjenti li jkunu qed jirċievu doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' sofosbuvir/velpatasvir għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil.
sofosbuvir	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
daclatasvir	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dasabuvir +/- ritonavir	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni. ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A minħabba ritonavir)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
dasabuvir	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
glecaprevir, pibrentasvir	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil. Mistenni: ↑ doravirine (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ribavirin	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Supplimenti magħmula mill-hxejjex		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
Sustanzi antivirali għall-HIV		
tenofovir disoproxil (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
lamivudine + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.96 (0.87, 1.06) C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) C ₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ lamivudine AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.92 (0.81, 1.05) ↔ tenofovir AUC 1.11 (0.97, 1.28) C _{max} 1.17 (0.96, 1.42)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Immunosoppressanti		

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
tacrolimus sirolimus	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma' gietx studjata. Mistenni: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzzjoni ta' CYP3A)	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus minhabba li d-doża ta' dawn is-sustanzi jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.
Inibituri ta' kinase		
dabrafenib	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma' jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Mixxellanja		
soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudine	Doża waħda ta' soluzzjoni ta' lamivudine 300 mg mill-halq lamivudine AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Fejn possibbli, evita l-ghoti kroniku ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil flimkien ma' prodotti mediċinali li jkun fihom sorbitol jew <i>poly-alcohols</i> oħra li jaħdmu b'mod osmotiku (eż., xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tal-piż virali tal-HIV-1 meta l-ghoti kroniku tagħhom flimkien ma' jkunx jista' jiġi evitat.
Analgeziċi opjoidi		
methadone (20-200 mg QD doża individwalizzata, doravirine 100 mg QD)	↓ doravirine AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-methadone AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-methadone AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effetti fuq il-proporzjon ġeometriku medju tal-livelli tal-prodott mediċinali (CI ta' 90 %)*	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil
buprenorphine naloxone	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ buprenorphine ↔ naloxone	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Kontraċettivi orali		
0.03 mg oethinyl estradiol/0.15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinyl oestradiol AUC 0.98 (0.94, 1.03) C _{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ levonorgestrel AUC 1.21 (1.14, 1.28) C _{max} 0.96 (0.88, 1.05)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
norgestimate/ethinyl oestradiol	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ norgestimate/ethinyl oestradiol	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Psikostimulanti		
modafinil	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↓ doravirine (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, doża ta' 100 mg ta' doravirine għandha tittiehed kuljum, madwar 12-il siegħa wara d-doża ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil.
Sedattivi/Ipnotiċi		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Statins		
atorvastatin (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
rosuvastatin simvastatin	L-interazzjoni ma' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil ma gietx studjata. Mistenni: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla CI, <i>Confidence Interval</i> = Intervall ta' Kunfidenza; SD, <i>Single Dose</i> = Doża Wahda; QD = Darba Kuljum; BID = Darbtejn Kuljum *AUC _{0-∞} għal doża wahda, AUC ₀₋₂₄ għal darba kuljum.		

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' doravirine f'nisa tqal. Ammont kbir ta' *data* f'nisa tqal (aktar minn 3 000 riżultat mill-ewwel trimestru) li kienu qed jieħdu l-komponent individwali attiv lamivudine flimkien ma' antiretrovirali oħra ma jindika l-ebda tossiċità ta' formazzjoni ħażina. Ammont moderat ta' *data* dwar nisa tqal (bejn 300-1 000 riżultat ta' tqala) ma jindika l-ebda formazzjonijiet ħżiena jew tossiċità fil-fetu/wara t-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil.

Reġistru ta' antiretrovirali fit-tqala

Biex jiġu mmonitorjati r-riżultati tal-omm u tal-fetu f'pazjenti esposti għal prodotti mediċinali antiretrovirali waqt it-tqala, ġie stabbilit Reġistru ta' Antiretrovirali fit-Tqala. It-tobba huma inkoraġġuti jirreġistraw il-pazjenti f'dan ir-reġistru.

Studji fl-annimali b'doravirine ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva.

Studji fl-annimali b'tenofovir disoproxil ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti ta' tenofovir disoproxil rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva.

Studji fl-annimali b'lamivudine urew żieda fl-imwiet bikrija tal-embriju fil-fniek iżda mhux fil-firien. Trasferiment ta' lamivudine għol-plaċenta intwera li jseħh fil-bnedmin. Lamivudine jista' jinibixxi r-replikazzjoni tad-DNA taċ-ċelluli. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa.

Bħala prekawzjoni, hu preferribli li jiġi evitat l-użu ta' Delstrigo waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk doravirine jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet eliminazzjoni ta' doravirine fil-ħalib.

Lamivudine ġie identifikat fi trabi tat-twelid/trabi mreddghin minn nisa ttrattati. Abbażi ta' iktar minn 200 par ta' omm/tarbija ttrattati għall-HIV, konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum ta' trabi mreddghin ta' ommijiet ittrattati għall-HIV huma baxxi hafna (< 4 % tal-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-omm) u jonqsu b'mod progressiv għal-livelli li ma jistgħux jitkejlu meta t-tarbija mreddgħa tilhaq l-età ta' 24 ġimgħa. M'hemmx *data* disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta jingħata lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Tenofovir jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx informazzjoni bizżejjed dwar l-effetti ta' tenofovir fi trabi tat-twelid/trabi.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bnedmin dwar l-effett ta' Delstrigo fuq il-fertilità. Studji fl-annimali ma jindikawx effetti ħżiena ta' doravirine, lamivudine, jew tenofovir disoproxil fuq il-fertilità b'livelli ta' esponiment oġġla mill-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Delstrigo għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u tħaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li gheja, sturdament, u hēdla ta' nḡhas ġew irrappurtati waqt it-trattament b'Delstrigo (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jitqies meta wiehed jistma l-hila biex il-pazjent issuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi ta' fażi 3 b'doravirine flimkien ma' 2 inibituri ta' nucleosides ta' reverse transcriptase (NRTIs, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti kienu nawsja (4 %) u uġiġh ta' ras (3 %).

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi b'doravirine flimkien ma' 2 NRTIs minn provi kliniċi ta' Fażi 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT u DRIVE AHEAD) u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzla hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u l-organi tal-ġisem u l-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$), jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella assoċjati ma' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Rari	raxx bl-imsiemer
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Mhux komuni	newtropenija*, anemija*, tromboċitopenija*
Rari hafna	aplasja taċ-ċelluli ħomor biss*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Mhux komuni	ipofosfatimja, ipokalimja*
Rari	ipomagnesimja, aċidożi lattika*
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	ħolm mhux normali, insomnija ¹
Mhux komuni	ħmar il-lejl, depressjoni ² , ansjetà ³ , irritabilità, stat ta' konfużjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju
Rari	aggressjoni, alluċinazzjoni, disturb fl-aġġustament, burdata mibdula, sonnambulizmu
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	uġiġh ta' ras, sturdament, hēdla ta' nḡhas
Mhux komuni	disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, parestesija, ipertonja, irqad ta' kwalità ħażina
Rari hafna	newropatija periferali (jew parestesija)*
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	sogħla*, sintomi tal-immieher*
Rari	qtuġh ta' nifs, ipertrofija tat-tunsilli
Disturbi gastrointestinali	

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Komuni	nawsja, dijarea, uġiġh fl-addome ⁴ , rimettar, gass
Mhux komuni	stitikezza, skumdità fl-addome ⁵ , nefha fl-addome, dispepsja, ippurgar mahlul ⁶ , disturb fil-motilità gastrointestinali ⁷ , pankreatite*
Rari	tenesmus tar-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari	steatozi fil-fwied*, epatite*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	alopecija*, raxx ⁸
Mhux komuni	ħakk
Rari	dermatite allergika, rożaċea, angioedima*
Mhux magħruf	nekroliżi epidermali tossika
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	disturbi fil-muskoli*
Mhux komuni	mijaġġja, artralġja, rabdomijolisi* [†] , dġħufija fil-muskoli* [†]
Rari	uġiġh muskuloskelettriku, osteomalaċja (li tidher bħala uġiġh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur)*, mijopatija*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	
Mhux komuni	żieda fil-kreatinina*, tubulopatija prossimali tal-kliewi (inkluż is-sindrome ta' Fanconi)*,
Rari	ħsara akuta fil-kliewi, disturb fil-kliewi, ġebba fl-awrina, nefrolitjażi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi*, insuffiċjenza tal-kliewi*, nekrozi akuta tat-tubuli*, nefrite (inkluża akuta tal-interstizju)*, dijabete insipidus nefroġenika*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinġhata	
Komuni	għeja, deni*
Mhux komuni	astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard
Rari	uġiġh fis-sider, tkexxix ta' bard, uġiġh, għatx
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase ⁹
Mhux komuni	żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase, tnaqqis fl-emoglobina
Rari	żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
* Din ir-reazzjoni avversa ma gietx identifikata bhala reazzjoni avversa assoċjata ma' doravirine mill-istudji kliniċi ta' Fazi 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), iżda hija nkluża f'din it-tabella bhala reazzjoni avversa bbażata fuq is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' 3TC u/jew TDF. Intużat l-ogħla kategorija ta' frekwenza rrappurtata fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' 3TC jew TDF. [†]Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh bhala konsegwenza ta' tubulopatija prossimali tal-kliewi. Hija mhijiex meqjusa li l-kawża tagħha hija assoċjata ma' tenofovir disoproxil fin-nuqqas ta' din il-kondizzjoni. ¹insomnja tinkludi: insomnja, insomnja fil-bidu tal-irqad u disturb fl-irqad. ²depressjoni tinkludi: depressjoni, burdata depressa, depressjoni magġuri, u disturb depressiv persistenti. ³ansjetà tinkludi: ansjetà u disturb ta' ansjetà ġenerali. ⁴uġiġh fl-addome tinkludi: uġiġh fl-addome, u uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome. ⁵skumdità fl-addome tinkludi: skumdità fl-addome u skumdità epigastrika. ⁶ippurgar mahlul tinkludi: ippurgar mahlul u ippurgar mhux normali. ⁷disturb fil-motilità gastrointestinali tinkludi: disturb fil-motilità gastrointestinali, u ppurgar frekwenti. ⁸raxx tinkludi: raxx, raxx makulari, raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulopapulari, raxx papulari, u urtikarja. ⁹zieda fl-alanine aminotransferase tinkludi: zieda fl-alanine aminotransferase u hsara epatoċellulari.	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART, *combination antiretroviral therapy*), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom ivarja aktar u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Kienu rrappurtati każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil wahdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu bħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs)

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi tal-ġilda (SCARs), bħal nekrolizi epidermali tossika (TEN), b'rabta ma' korsijiet li fihom doravirine (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil giet evalwata f'45 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku jew li qatt ma ħadu trattament qabel b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena sa Ġimgħa 48 fi prova fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (IMPACT 2014 (Protokoll 027)). Il-profil tas-sigurtà f'individwi pedjatriċi kien jixbah dak fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doravirine

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sintomi u s-sinjali akuti possibbli ta' doża eċċessiva b'doravirine.

Lamivudine

Minhabba li ammont insinifikanti ta' lamivudine tneħħa permezz tal-emodijalisi (4 sigħat), tad-dijalisi ambulatorja kontinwa mill-peritonew, u d-dijaliżi awtomatizzata mill-peritonew, mhuwiex magħruf jekk emodijalisi kontinwa tipprovdi benefiċċju kliniku f'każ ta' doża eċċessiva ta' lamivudine.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil jitneħħa b'mod effiċjenti permezz tal-emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54 %. Wara doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil, sessjoni ta' 4 sigħat ta' emodijalisi neħhiet madwar 10 % tad-doża mogħtija ta' tenofovir.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, Kodiċi ATC: J05AR24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Doravirine

Doravirine huwa inibitur pyridinone mhux nucleoside ta' reverse transcriptase ta' HIV-1 u jinibixxi r-replikazzjoni ta' HIV-1 permezz ta' inibizzjoni mhux kompetittiva ta' reverse transcriptase (RT) ta' HIV-1. Doravirine ma jinibixxi il-*polymerases* α , β tad-DNA taċ-ċelluli tal-bniedem, u l-polymerase γ tad-DNA tal-mitokondrija.

Lamivudine

Lamivudine huwa analogu ta' nucleoside. Goċ-ċelluli, lamivudine jiġi fosforilat għall-metabolit 5'-triphosphate attiv tiegħu, lamivudine triphosphate (3TC-TP). Il-mekkaniżmu prinċipali ta' azzjoni ta' 3TC-TP huwa inibizzjoni ta' RT permezz ta' terminazzjoni tal-katina tad-DNA wara l-inkorporazzjoni tal-analogu tan-nucleotide.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil huwa analogu aċikliku tan-nucleoside phosphonate diester ta' adenosine monophosphate. Tenofovir disoproxil jeħtieġ idroliżi inizjali ta' diester għall-konverżjoni f'tenofovir u fosforilazzjonijiet sussegwenti permezz ta' enzimi taċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-attività ta' RT ta' HIV-1 billi jikkompeti mas-sustrat naturali deoxyadenosine 5'-triphosphate u, wara l-inkorporazzjoni fid-DNA, permezz ta' terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa inibitur dgħajef tal-polymerases α , β tad-DNA tal-mammali u tal-polymerase γ tad-DNA tal-mitokondrija.

Attività antivirali f'kultura ta' ċelluli

Doravirine

Doravirine wera valur EC_{50} ta' 12.0 ± 4.4 nM kontra raġeż tal-laboratorju ta' HIV-1 li jinsabu fin-natura meta ġie ttestjat fil-preżenza ta' serum 100 % normali tal-bniedem bl-użu ta' ċelluli rapportaturi MT4-GFP. Doravirine wera attività antivirali kontra firxa wiesja ta' iżolati primarji ta' HIV-1 (A, A1, AE,

AG, B, BF, C, D, G, H) b'valuri EC₅₀ li varjaw minn 1.2 nM sa 10.0 nM. L-attività antivirali ta' doravirine ma kinitx antagonistika meta ġie kombinat ma' lamivudine u tenofovir disoproxil.

Lamivudine

L-attività antivirali ta' lamivudine kontra HIV-1 ġiet stmata f'numru ta' linji ta' ċelluli inklużi monoċiti u ċelluli mononukleari tad-demmm periferali (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) bl-użu ta' assaġġi standard ta' suxxettibbiltà. Il-valuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.003 sa 15 mikrom (1 mikrom = 0.23 mikrogramma kull mL). Il-valuri medjana EC₅₀ ta' lamivudine kienu 60 nM (firxa: 20 sa 70 nM), 35 nM (firxa: 30 sa 40 nM), 30 nM (firxa: 20 sa 90 nM), 20 nM (firxa: 3 sa 40 nM), 30 nM (firxa: 1 sa 60 nM), 30 nM (firxa: 20 sa 70 nM), 30 nM (firxa: 3 sa 70 nM), u 30 nM (firxa: 20 sa 90 nM) kontra l-kladi A-G u l-virusus tal-grupp O ta' HIV-1 (n = 3 ħlief n = 2 għal klad B) rispettivament. Ribavirin (50 mikrom) użat fit-trattament ta' infezzjoni kronika tal-HCV naqqas l-attività ta' lamivudine kontra HIV-1 bi 3.5 drabi aktar f'ċelluli MT-4.

Tenofovir disoproxil

L-attività antivirali ta' tenofovir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi tal-HIV-1 ġiet stmata f'linji ta' ċelluli T limfoblastojd, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u limfoċiti tad-demmm periferali. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir kienu jvarjaw minn 0.04-8.5 mikrom. Tenofovir wera attività antivirali f'koltura ta' ċelluli kontra kladi A, B, C, D, E, F, G, u O ta' HIV-1 (il-valuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.5-2.2 mikrom).

Reżistenza

F'koltura ta' ċelluli

Doravirine

Razez reżistenti għal doravirine ntgħażlu f'koltura ta' ċelluli li bdiet minn HIV-1 li jinsab fin-natura minn oriġini u ta' sottotipi differenti, kif ukoll HIV-1 reżistenti għal NNRTI. Sostituzzjonijiet osservati li tfaċċaw fl-aċidi amminiċi ta' RT kienu jinkludu: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, u Y318F. Is-sostituzzjonijiet V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L, u Y318F taw tnaqqis ta' 3.4 darbiet sa 70 darba fis-suxxettibbiltà għal doravirine. Y318F flimkien ma' V106A, V106M, V108I, jew F227C taw tnaqqis akbar fis-suxxettibbiltà għal doravirine minn Y318F waħedha, li tat tnaqqis ta' 10 darbiet aktar fis-suxxettibbiltà għal doravirine. Mutazzjonijiet komuni reżistenti għal NNRTI (K103N, Y181C) ma ntagħżlux fl-istudju *in vitro*. V106A (li jagħti drabi ta' bidla ta' madwar 19) deher bħala sostituzzjoni inizjali fis-sottotip B tal-virus, u V106A jew M fis-sottotipi A u C tal-virus. Sussegwentement barra mis-sostituzzjoni V106 deher s-sostituzzjonijiet F227(L/C/V) jew L234I (mutazzjonijiet doppji li jagħtu drabi ta' bidla ta' > 100).

Lamivudine

Varjanti ta' HIV-1 reżistenti għal lamivudine ntagħżlu f'koltura ta' ċelluli u f'individwi ttrattati b'lamivudine. Analizi ġenotipika wriet li r-reżistenza kienet minhabba sostituzzjoni ta' aċidu amminiku speċifiku f'RT ta' HIV-1 fil-kodon 184 li bidel il-methionine f'isoleucine jew valine (M184V/I).

Tenofovir disoproxil

Iżolati ta' HIV-1 magħżula minn tenofovir kienu jesprimu sostituzzjoni ta' K65R f'RT ta' HIV-1 u wrew tnaqqis ta' 2-4 darbiet fis-suxxettibbiltà għal tenofovir. Barra dan, sostituzzjoni K70E f'RT ta' HIV-1 intgħażlet minn tenofovir u twassal għal suxxettibbiltà mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine, u tenofovir.

Fi provi kliniċi

Individwi adulti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel

Doravirine

L-istudji ta' Fażi 3, DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD, inkludew pazjenti li ma kinux ġew ittrattati qabel (n = 747) fejn is-sostituzzjonijiet NNRTI li ġejjin kienu jagħmlu parti mill-kriterji ta' esklużjoni: 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.

Ir-reżistenza ġdida li ġejja ġiet osservata fis-sottosett ta' analiżi ta' reżistenza (individwi b'RNA ta' HIV-1 ta' aktar minn 400 kopja f'kull mL mal-falliment viroloġiku jew fit-twaqqif bikri tal-istudju u li kellhom *data* ta' reżistenza).

Tabella 3: Żvilupp ta' reżistenza sa Ġimgha 96 fil-popolazzjoni b'falliment viroloġiku definit mill-protokoll + il-popolazzjoni b'waqfien bikri

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Ġenotip ta' suċċess, n	15	18	32	33
Reżistenza ġenotipika għal				
DOR jew kontroll (DRV jew EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Il-qafas tal-NRTI	2**	0	6	5
M184I/V biss	2	0	4	4
K65R biss	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs fil-fergħa ta' DOR: FTC/TDF (333) jew ABC/3TC (50); NRTIs fil-fergħa ta' DRV+r: FTC/TDF (335) jew ABC/3TC (48) **Individwi rċevew FTC/TDF ABC= abacavir; FTC= emtricitabine; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Sostituzzjonijiet li feġġew f'RT assoċjati ma' reżistenza għal doravirine kienu jinkludu waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, u Y318Y/F.

Individwi adulti soppressi b'mod viroloġiku

L-istudju DRIVE-SHIFT inkluda pazjenti (N=670) soppressi b'mod viroloġiku mingħajr storja ta' falliment tat-trattament (ara s-sezzjoni, Esperjenza klinika). Nuqqas dokumentat ta' reżistenza ġenotipika (qabel il-bidu tal-ewwel terapija) għal doravirine, lamivudine, u tenofovir kien parti mill-kriterji ta' inkluzjoni għall-pazjenti li bidlu minn skeda ta' trattament ibbażata fuq PI jew INI. Sostituzzjonijiet li jeskludu NNRTI kienu daww elenkati fuq (DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD), ħlief għas-sostituzzjonijiet K103N, G190A u Y181C f'RT (aċċettati fi DRIVE-SHIFT). Ma kinitx meħtieġa dokumentazzjoni tal-ġenotip ta' reżistenza qabel it-trattament għall-pazjenti li bidlu minn skeda ta' trattament ibbażata fuq NNRTI.

Fil-prova klinika DRIVE-SHIFT, l-ebda individwu ma żviluppa reżistenza ġenotipika jew fenotipika għal DOR, 3TC, jew TDF matul l-ewwel 48 ġimgha (bidla immedjata, N=447) jew 24 ġimgha (bidla ttradjata, N=209) ta' trattament b'Delstrigo. Individwu wiehed żviluppa mutazzjoni M184M/I f'RT u reżistenza fenotipika għal 3TC u FTC matul it-trattament bl-iskeda ta' trattament tagħhom fil-linja bażi. L-ebda wiehed mill-24 individwu (11 fil-grupp ta' bidla immedjata, 13 fil-grupp ta' bidla ttradjata) b'mutazzjonijiet (K103N, G190A, jew Y181C f'RT) għal NNRTI fil-linja bażi ma' kellu falliment viroloġiku sa Ġimgha 48, jew fiż-żmien meta twaqqaf it-trattament.

Individwi pedjatriċi

Fil-prova klinika IMPAACT 2014 (Protokoll 027), l-ebda individwu li kien soppress b'mod viroloġiku fil-linja bażi ma ssodisfa l-kriterji għall-analiżi ta' reżistenza. Individwu wiehed li qatt ma kien ha trattament qabel li ssodisfa l-kriterji ta' falliment viroloġiku ddefinit mill-protokoll (ddefinit bħala 2 riżultati konsekuttivi ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma ≥ 200 kopja/mL f'Ġimgha 24) jew wara ġie

evalwat għall-iżvilupp ta' rezistenza; ma ġiex osservat li tfaċċat rezistenza ġenotipika jew fenotipika għal doravirine, lamivudine jew tenofovir.

Reżistenza inkroċjata

Ma ntweriet l-ebda rezistenza inkroċjata sinifikanti bejn varjanti ta' HIV-1 reżistenti għal doravirine u lamivudine/emtricitabine jew tenofovir jew bejn varjanti reżistenti għal lamivudine jew tenofovir u doravirine.

Doravirine

Doravirine ġie evalwat f'numru limitat ta' pazjenti b'reżistenza għal NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); il-pazjenti kollha ġew soppressi għal < 40 kopja/mL f'Ġimgħa 48. Punt li oghla minnu jkun hemm tnaqqis fis-suxxettibbiltà, li jinkiseb b'riżultat ta' diversi sostituzzjonijiet ta' NNRTI, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-effikaċja klinika ma ġiex stabbilit.

Razez ta' HIV-1 tal-laboratorju li kellhom fihom sostituzzjonijiet f'RT assoċjati ma' NNRTI tal-mutazzjonijiet komuni K103N, Y181C, jew K103N/Y181C juru tnaqqis ta' anqas minn 3 drabi aktar fis-suxxettibbiltà għal doravirine meta mqabbla mal-virus li jinsab fin-natura meta ġew evalwati fil-preżenza ta' 100 % serum normali tal-bniedem. Fi studji *in vitro*, doravirine kien kapaċi jissoppressa s-sostituzzjonijiet assoċjati ma' NNRTI li ġejjin; il-mutanti K103N, Y181C, u G190A f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

Lista ta' 96 iżolat kliniku divers li kien fihom mutazzjonijiet assoċjati ma' NNRTI ġiet evalwata għas-suxxettibbiltà għal doravirine fil-preżenza ta' 10 % serum tal-fetu tal-baqra. Iżolati kliniċi li kien fihom is-sostituzzjoni Y188L jew is-sostituzzjonijiet V106 flimkien ma' A98G, H221Y, P225H, F227C jew Y318F urew suxxettibbiltà mnaqqsa aktar minn 100 darba għal doravirine. Sostituzzjonijiet oħra taw bidla ta' 5-10 darbiet (G190S (5.7); K103N/P225H (7.9), V108I/Y181C (6.9), Y181V (5.1)). Ir-rilevanza klinika ta' tnaqqis ta' 5-10 darbiet fis-suxxettibbiltà mhijiex magħrufa.

Sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal doravirine li jfegġu minhabba t-trattament jistgħu jagħtu rezistenza inkroċjata għal efavirenz, rilpivirine, nevirapine, u etravirine. Mit-8 individwi li żviluppaw rezistenza ta' livell għoli għal doravirine fl-istudji piviali, 6 kellhom rezistenza fenotipika għal EFV u nevirapine, 3 għal rilpivirine, u 3 kellhom rezistenza parzjali għal etravirine abbażi tal-assaġġ Monogram Phenosense.

Lamivudine

Reżistenza inkroċjata ġiet osservata fost l-NRTIs. Is-sostituzzjoni M184I/V ta' rezistenza għal lamivudine tagħti rezistenza għal emtricitabine. Mutanti ta' HIV-1 reżistenti għal lamivudine kienu wkoll reżistenti b'mod inkroċjat għal didanosine (ddI). F'xi individwi ttrattati b'zidovudine flimkien ma' didanosine, feġġew iżolati reżistenti għal ħafna inibituri ta' RT, inkluż lamivudine.

Tenofovir disoproxil

Reżistenza inkroċjata ġiet osservata fost l-NRTIs. Is-sostituzzjoni K65R f'RT ta' HIV-1 magħżula minn tenofovir tiġi wkoll magħżula f'xi pazjenti infettati b'HIV-1 ittrattati b'abacavir jew didanosine. Iżolati ta' HIV-1 bis-sostituzzjoni K65R urew ukoll suxxettibbiltà mnaqqsa għal emtricitabine u lamivudine. Għalhekk, rezistenza inkroċjata fost dawn l-NRTIs tista' ssehh f'pazjenti li l-virus tagħhom ikollu fih is-sostituzzjoni K65R. Is-sostituzzjoni K70E magħżula klinikament minn tenofovir disoproxil twassal għal tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, u tenofovir. Iżolati ta' HIV-1 minn pazjenti (n = 20) li l-HIV-1 tagħhom kien jesprimi medja ta' 3 sostituzzjonijiet fl-aċidi amminiċi ta' RT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, jew K219Q/E/N) assoċjati ma' zidovudine urew tnaqqis ta' 3.1 drabi fis-suxxettibbiltà għal tenofovir. Individwi li l-virus tagħhom esprima sostituzzjoni L74V f'RT mingħajr sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal zidovudine (n = 8) kellhom rispons imnaqqas għal tenofovir disoproxil. Hemm disponibbli *data* limitata għall-pazjenti li l-virus tagħhom jesprimi s-sostituzzjoni Y115F (n = 3), is-sostituzzjoni Q151M (n = 2), jew iż-żieda ta' T69 (n = 4) f'RT ta' HIV-1, li kollha kemm huma kellhom rispons imnaqqas fi provi kliniċi.

Esperjenza klinika

Individwi adulti li qatt ma ħadu trattament

L-effikaċja ta' doravirine hija bbażata fuq l-analiżi ta' *data* ta' 96 ġimgha minn żewġ provi arbitrarji, b'ħafna ċentri, ikkontrollati b'mod attiv, ta' Fażi 3, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD) f'individwi nfettatti b'HIV-1 li qatt ma ħadu trattament antiretrovirali (n = 1494). Irreferi għas-sezzjoni dwar ir-Reżistenza ta' sostituzzjonijiet ta' NNRTI li kienu parti mill-kriterji ta' esklużjoni.

Fi DRIVE-FORWARD, 766 individwu kienu randomised u rċewew mill-inqas doża waħda ta' doravirine 100 mg jew darunavir + ritonavir 800+100 mg darba kuljum, kull waħda flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) jew abacavir/lamivudine (ABC/3TC) magħżula mill-investigatur. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 33 sena (firxa 18 sa 69 sena), 86% kellhom għadd ta' ċelluli T CD4⁺ ta' aktar minn 200 ċellula kull mm³, 84% kienu rġiel, 27% ma kinux bojod, 4% kellhom infezzjoni fl-istess waqt bil-virus tal-epatite B u/jew C, 10% kellhom AIDS fil-passat, 20% kellhom RNA ta' HIV-1 ta' aktar minn 100 000 kopja kull mL, 13% irċewew ABC/3TC u 87% irċewew FTC/TDF; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament.

Fi DRIVE-AHEAD, 728 individwu ntagħzlu b'mod arbitrarju u rċewew mill-inqas doża waħda ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) jew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) darba kuljum. Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 31 sena (firxa 18-70 sena), 85 % kienu rġiel, 52 % ma kinux bojod, 3% kellhom infezzjoni tal-epatite B jew C fl-istess waqt, 14 % kellhom storja ta' AIDS, 21 % kellhom RNA ta' HIV-1 > 100 000 kopja f'kull mL, u 12% kellhom għadd ta' ċelluli T CD4⁺ < 200 ċellula f'kull mm³; dawn il-karatteristiċi kienu jixxiebbu bejn il-gruppi ta' trattament.

Riżultati għal Ġimgha 48 u 96 għal DRIVE-FORWARD u DRIVE-AHEAD huma pprovduti f'Tabella 4. Il-korsijiet ibbażati fuq doravirine urew effikaċja konsistenti għall-fatturi demografiċi u pronostiċi kollha fil-linja bażi.

Tabella 4: Rispons ta' effikaċja (<40 kopja/mL, approċċ *Snapshot*) fl-istudji piviali

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV+r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Ġimgha 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (CI ta' 95 %)	4.2 % (-1.4%, 9.7 %)		4.1 % (-1.5 %, 9.7 %)	
Ġimgha 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Differenza (CI ta' 95 %)	7.6 % (1.0 %, 14.2 %)		3.3 % (-3.1 %, 9.6 %)	
Riżultat ta' Ġimgha 48 (<40 kopja/mL) skont il-fatturi fil-linja bażi				
Kopji ta' RNA ta' HIV-1/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 %)
Għadd ta' CD4, ċelluli/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 %)
Terapija ta' NRTI fl-isfond				

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Sottotip tal-virus				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Mhux B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Bidla medja f'CD4 mil-linja baži				
Ġimgha 48	193	186	198	188
Ġimgha 96	224	207	238	223

*Għal Ġimgha 96, ċerti individwi b'RNA ta' HIV-1 nieqsa ġew esklużi mill-analiżi.

Individwi adulti soppressi b'mod viroloġiku

L-effikaċja ta' bidla minn skeda ta' trattament tal-linja baži li jikkonsisti f'żewġ inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase flimkien ma' PI imsaħħaħ b'ritonavir jew cobicistat, jew elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat, jew NNRTI għal Delstrigo ġiet evalwata fi prova arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (DRIVE-SHIFT), f'individwi adulti infettati b'HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku. L-individwi riedu jkunu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 < 40 kopja/mL) bl-iskeda ta' trattament tagħhom tal-linja baži għal mill-inqas 6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju, minghajr l-ebda storja ta' falliment viroloġiku, u nuqqas dokumentat ta' sostituzzjonijiet f'RT li jagħtu reżistenza għal doravirine, lamivudine u tenofovir (ara s-sezzjoni, Reżistenza). L-individwi ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jew jaqilbu għal Delstrigo fil-linja baži [N= 447, Grupp b'Bidla Immedjata (ISG, *Immediate Switch Group*)], jew jibqgħu fuq l-iskeda ta' trattament tagħhom tal-linja baži sa Ġimgha 24, meta qalbu għal Delstrigo [N= 223, Grupp b'Bidla Tardjata (DSG, *Delayed Switch Group*)]. Fil-linja baži, l-età medjana tal-individwi kienet 43 sena, 16 % kienu nisa, u 24 % kienu mhux bojod.

Fil-prova DRIVE-SHIFT, bidla immedjata għal Delstrigo ntweriet li ma kinitx inferjuri f'Ġimgha 48 meta mqabbla mat-tkomplija tal-iskeda ta' trattament tal-linja baži f'Ġimgha 24 kif stmat mill-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HIV-1 ta' < 40 kopja/mL. Ir-risultati tat-trattament qed jintwerew f'Tabella 5. Dehru risultati konsistenti għat-tqabbil f'Ġimgha 24 tal-istudju f'kull grupp ta' trattament.

Tabella 5: Rispons ta' effikaċja (approċ Snapshot) fl-studju DRIVE-SHIFT

Riżultat	Delstrigo Darba Kuljum ISG Ġimgha 48 N=447	Skeda ta’ Trattament tal- Linja Baži DSG Ġimgha 24 N=223
RNA ta’ HIV-1 < 40 kopja/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (CI ta’ 95 %)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Proporzjon (%) ta’ Indivdwi b’RNA ta’ HIV-1 < 40 kopja/mL skont l-Iskeda ta’ Trattament Mogħti fil-Linja Baži		

PI imsaħħaħ b'Ritonavir jew b'Cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir imsaħħaħ b'Cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporzjon (%) ta' Individwi b'RNA ta' HIV-1 < 40 kopja/mL skont l-Għadd ta' Ċelluli T CD4⁺ fil-Linja Bażi (ċelluli/mm³)		
< 200 ċelluli/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 ċelluli/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
RNA ta' HIV-1 ≥ 40 kopja/mL[†]	3 %	4 %
L-Ebda Data Virologika f'Dak il-Perjodu ta' Żmien	8 %	3 %
Waqqu l-istudju minhabba Effett Avvers jew Mewt [‡]	3 %	0
Waqqu l-istudju għal Raġunijiet Ohra [§]	4 %	3 %
Fl-istudju iżda data nieqsa f'dak il-perjodu ta' żmien	0	0
*Is-CI ta' 95 % għad-differenza fit-trattament giet ikkalkulata bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel aġġustat għall-istratrum. [†]Jinkludi individwi li waqqu l-medicina tat-trattament jew l-istudju qabel Ġimgħa 48 għal ISG jew qabel Ġimgħa 24 għal DSG minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja u individwi b'RNA ta' HIV-1 ≥ 40 kopja/mL fil-perjodu ta' żmien ta' Ġimgħa 48 għal ISG u fil-perjodu ta' żmien ta' Ġimgħa 24 għal DSG. [‡]Jinkludi individwi li waqqu minhabba avveniment avvers (AE, <i>adverse event</i>) jew mewt jekk dan wassal biex ma jkun hemm l-ebda data virologika mit-trattament fil-perjodu ta' żmien speċifikat. [§]Raġunijiet ohra jinkludu: telf ta' segwitu, it-trattament tal-istudju ma ttihidx kif suppost, deċiżjoni tat-tabib, bidla mill-protokoll, l-individwu hareġ mill-istudju. L-Iskeda ta' trattament fil-linja bażi = PI imsaħħaħ b'ritonavir jew b'cobicistat (b'mod speċifiku atazanavir, darunavir, jew lopinavir), jew elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat, jew NNRTI (b'mod speċifiku efavirenz, nevirapine, jew rilpivirine), kull wiehied minnhom mogħti flimkien ma' żewġ NRTIs.		

Twaqqif minhabba avvenimenti avversi

Fi DRIVE-AHEAD, deher proporzjon inqas ta' individwi li waqqu minhabba avveniment avvers sa Ġimgħa 48 għall-grupp ta' Delstrigo (3.0 %) meta mqabbel mal-grupp ta' trattament b'EFV/FTC/TDF (6.6 %).

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' DOR/3TC/TDF giet evalwata fi prova bi grupp wiehied fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti pedjatriki infettati b'HIV-1 b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Fil-linja bażi, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 15-il sena (firxa: 12 sa 17), 58% kienu nisa, 78% kienu Asjatiċi u 22% kienu Suwed, u l-għadd medjan ta' ċelluli T CD4⁺ kien ta' 713-il ċellula kull mm³ (firxa: minn 84 sa 1,397). Wara l-bidla għal DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) tal-individwi soppressi b'mod virologiku baqqu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgħa 24 u 93% (40/43) baqqu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgħa 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Delstrigo f'wiehied jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-infezzjoni bil-virus 1 tal-immunodeficienza umana (HIV-1, *human immunodeficiency virus 1*). Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Għoti ta' doża waħda ta' pillola waħda ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil lill-individwi f'saħħithom (N = 24) f'kundizzjonijiet ta' sawm ipprova esponimenti kumparabbli għal doravirine, lamivudine, u tenofovir ma' għoti ta' pilloli ta' doravirine (100 mg) flimkien ma' pilloli ta' lamivudine (300 mg) u ma' pilloli ta' tenofovir disoproxil (245 mg). L-għoti ta' pillola waħda ta' Delstrigo ma'

ikla b'ammont kbir ta' xaham lill-individwi f'sahhithom wassal ghal zieda ta' 26 % fis- C_{24} ta' doravirine, filwaqt li l-AUC u $s-C_{max}$ ma kinux affettwati b'mod sinifikanti. Is- C_{max} ta' lamivudine naqas b'19 % b'ikla b'ammont kbir ta' xaham, filwaqt li l-AUC ma kinitx affettwata b'mod sinifikanti. Is- C_{max} ta' tenofovir naqas bi 12 % u l-AUC zied b'27 % b'ikla b'ammont kbir ta' xaham. Dawn id-differenzi fil-farmakokinetika mhumex rilevanti b'mod kliniku.

Doravirine

Il-farmakokinetika ta' doravirine giet studjata f'individwi f'sahhithom u f'individwi infettati bl-HIV-1. Il-farmakokinetika ta' doravirine tixxiebah f'individwi f'sahhithom u daww infettati b'HIV-1. L-istat fiss generalment inkiseb ma' Jum 2 ta' ghoti darba kuljum, bi proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni ta' 1.2 sa 1.4 ghal AUC_{0-24} , C_{max} , u C_{24} . Il-farmakokinetika ta' doravirine fi stat fiss wara ghoti ta' 100 mg darba kuljum lill-individwi infettati b'HIV-1, abbaži ta' analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni hija pprovduta taht.

Parametru GM (%CV)	AUC_{0-24} $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$	C_{max} $\mu\text{g/mL}$	C_{24} $\mu\text{g/mL}$
Doravirine 100 mg darba kuljum	16.1 (29)	0.962 (19)	0.396 (63)
GM: Medja geometrika, %CV: koefċijent geometriku ta' varjazzjoni			

Assorbiment

Wara ghoti ta' doża orali, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jinkisbu sagħtejn wara l-ghoti tad-doża. Doravirine għandu bijodisponibbiltà assoluta stmata ta' madwar 64 % għall-pillola ta' 100 mg.

Distribuzzjoni

Abbaži ta' ghoti ta' mikrodoża fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' doravirine jkun 60.5 L. Madwar 76 % ta' doravirine jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Abbaži ta' *data in vitro*, doravirine jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A.

Eliminazzjoni

Doravirine

Doravirine għandu half-life ($t_{1/2}$) terminali ta' madwar 15-il siegħa. Doravirine jitneħħa primarjament permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP3A4. Tneħħija tal-prodott mediċinali mhux mibdul mill-marrara tista' tikkontribwixxi għat-tneħħija ta' doravirine, iżda din ir-rotta ta' eliminazzjoni mhijiex mistennija tkun sinifikanti. It-tneħħija tal-prodott mediċinali mhux mibdul permezz ta' tneħħija mal-awrina hija ffit.

Lamivudine

Wara ghoti mill-halq, lamivudine jiġi assorbit malajr u distribwit b'mod estensiv. Wara ghoti ta' hafna doži ta' lamivudine 300 mg mill-halq darba kuljum għal 7 ijiem lill-60 individwu f'sahhithom, is- C_{max} fl-istat fiss ($C_{max,ss}$) kien 2.04 ± 0.54 mikrogramma f'kull mL (medja $\pm$ SD) u l-AUC ta' 24 siegħa fl-istat fiss ($AUC_{24,ss}$) kienet 8.87 ± 1.83 mcg·siegħa kull mL. L-irbit mal-proteini tal-plażma huwa baxx. Madwar 71 % ta' doża ta' lamivudine fil-vini tiġi rkuprata bħala prodott mediċinali mhux mibdul fl-awrina. Il-metabolizmu ta' lamivudine huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Fil-bniedem, l-uniku metabolit magħruf huwa l-metabolit trans-sulphoxide (madwar 5 % ta' doża orali wara 12-il siegħa). Fil-biċċa l-kbira tal-provi b'doża waħda f'individwi infettati b'HIV-1, jew individwi f'sahhithom bit-tehid ta' kampjuni tas-serum għal 24 siegħa wara l-ghoti tad-doża, il-medja tal-half-life ta' eliminazzjoni ($t_{1/2}$) osservata varjat minn 5 sa 7 sigħat. F'individwi infettati b'HIV-1, it-total tat-tneħħija kien 398.5 ± 69.1 mL/min (medja $\pm$ SD).

Tenofovir disoproxil

Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil lill-individwi infettati b'HIV-1 fl-istat ta' sawm, is- C_{max} inkiseb f'sieġha. Il-valuri tas- C_{max} u tal-AUC kienu 0.30 ± 0.09 mikrogrammi f'kull mL u 2.29 ± 0.69 $\mu\text{g} \cdot \text{sieġha}$ kull mL, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'individwi sajma huwa madwar 25 %. Inqas minn 0.7 % ta' tenofovir jintrabat mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro* fuq firxa minn 0.01 sa 25 mikrogramma f'kull mL. Madwar 70-80 % tad-doża ta' tenofovir fil-vini tiġi rkuprata bħala prodott mediċinali mhux mibdul fl-awrina fi żmien 72 sieġha mill-għoti tad-doża. Tenofovir jitneħħa permezz ta' kombinazzjoni ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni attiva mit-tubuli bi tneħħija mill-kliewi f'adulti li jkollhom CrCl ta' aktar minn 80 mL kull minuta ta' 243.5 ± 33.3 mL kull minuta (medja $\pm$ SD). Wara għoti mill-ħalq, il-half-life terminali ta' tenofovir hija madwar 12 sa 18-il sieġha. Studji *in vitro* iddeterminaw li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sustrati għall-enzimi ta' CYP450.

Indeboliment tal-kliewi

Doravirine

It-tneħħija ta' doravirine mill-kliewi hija ftit. Fi studju li qabbel 8 individwi b'indeboliment sever tal-kliewi ma' 8 individwi mingħajr indeboliment tal-kliewi, l-esponiment għal doża waħda ta' doravirine kien 31 % oġhla f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, li kienet tinkludi individwi bi CrCl bejn 17 u 317-il mL/min, il-funzjoni tal-kliewi ma kelliex effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' doravirine. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi. Doravirine ma giex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju jew f'pazjenti li qed jagħmlu d-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Lamivudine

Studji b'lamivudine juru li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliewi minhabba tnaqqis fit-tneħħija. Abbażi tad-data minn lamivudine, Delstrigo mhuwiex rakkomandat għall-pazjenti b'CrCl ta' < 50 mL/min.

Tenofovir disoproxil

Parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir ġew determinati wara l-għoti ta' doża waħda ta' tenofovir disoproxil 245 mg lill-40 individwu adult mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi definit skont il-CrCl fil-linja bażi (funzjoni normali tal-kliewi meta CrCl hija > 80 mL/min; hafifa bi CrCl = 50-79 mL/min; moderata bi CrCl = 30-49 mL/min u severa bi CrCl = 10-29 mL/min). Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, il-medja (% CV) tal-esponiment għal tenofovir żdiedet minn 2,185 (12 %) $\text{ng} \cdot \text{sieġha/mL}$ f'individwi bi CrCl > 80 mL/min sa 3,064 (30 %) $\text{ng} \cdot \text{sieġha/mL}$, 6,009 (42 %) $\text{ng} \cdot \text{sieġha/mL}$ u 15,985 (45 %) $\text{ng} \cdot \text{sieġha/mL}$ rispettivament f'individwi b'indeboliment hafif, moderat, u sever tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'individwi adulti mhux fuq l-emodijalisi b'CrCl < 10 mL/min u f'individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju immaniġġjata permezz ta' dijalisi mill-peritoneu jew b'forom oħra ta' dijalisi ma giex studjata.

Indeboliment tal-fwied

Doravirine

Doravirine huwa metabolizzat u eliminat primarjament mill-fwied. M'hemm l-ebda differenza rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' doravirine fi studju li qabbel 8 individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (ikklassifikat bħala punteġġ B ta' Child-Pugh l-aktar minhabba zieda fil-punteġġi ta' enċefalopatija u axxite) ma' 8 individwi mingħajr indeboliment tal-fwied. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Doravirine ma giex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Ċ ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.2).

Lamivudine

Il-kwalitajiet farmakologiċi ta' lamivudine ġew determinati f'individwi b'indeboliment minn moderat sa sever tal-fwied. Il-parametri farmakokinetiċi ma nbidlux b'funzjoni tal-fwied li kienet qed tonqos. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lamivudine ma ġietx determinata fil-preżenza ta' mard dikumpensat tal-fwied.

Tenofovir disoproxil

Il-farmakokinetika ta' tenofovir wara doża ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġiet studjata f'individwi mhux infettati bl-HIV b'indeboliment minn moderat sa sever tal-fwied. Ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' tenofovir bejn individwi b'indeboliment tal-fwied u individwi mingħajr indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti medji għal doravirine kienu jixxiebh u f'54 pazjent pedjatriku b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena u jiżnu mill-anqas 35 kg li rċewu doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil f'IMPAACT 2014 (Protokoll 027) meta mqabbla mal-adulti wara l-ghoti ta' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil. Esponimenti ta' lamivudine u tenofovir f'indiviwi pedjatriċi wara l-ghoti ta' doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil kienu simili għal dawk fl-adulti wara l-ghoti ta' lamivudine u tenofovir disoproxil (Tabella 6).

Tabella 6: Farmakokinetika fi stat fiss għal doravirine lamivudine, u tenofovir wara għoti ta' doravirine jew doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV b'età minn 12 sa taħt it-18-il sena u li jiżnu mill-anqas 35 kg

Parametru*	Doravirine [†]	Lamivudine [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg•siegħa/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)
*Preżentat bħala l-medja ġeometrika (%CV: koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni) [†] Minn analiżi PK ta' popolazzjoni (n=54) [‡] Minn analiżi PK intensiva (n=10) Taqsiriet: AUC= erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (<i>area under the time concentration curve</i>); C _{max} = konċentrazzjoni massima (<i>maximum concentration</i>); C ₂₄ =konċentrazzjoni wara 24 siegħa (<i>concentration at 24 hours</i>)			

Anzjani

Għakemm ġie inkluz numru limitat ta' individwi li kellhom 65 sena jew aktar (n = 36), ma ġew identifikati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' doravirine f'individwi li kellhom mill-inqas 65 sena meta mqabbla ma' individwi li kellhom inqas minn 65 sena fi prova ta' Fażi 1 jew f'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' lamivudine u tenofovir ma ġietx studjata f'individwi akbar minn 65 sena. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Sess tal-persuna

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi farmakokinetiċi rilevanti b'mod kliniku bejn irġiel u nisa għal doravirine, lamivudine, u tenofovir.

Razza

Doravirine

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku minhabba r-razza fil-farmakokinetika ta' doravirine abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' doravirine f'individwi f'saħħithom u infettati bl-HIV-1.

Lamivudine

M'hemm l-ebda differenzi sinifikanti jew rilevanti b'mod kliniku minhabba r-razza fil-farmakokinetika ta' lamivudine.

Tenofovir disoproxil

Ma kienx hemm numri suffiċjenti minn razez u gruppi etniċi li ma kinux Kawkasi biex wiehed jiddetermina b'mod xieraq differenzi farmakokinetiċi possibbli fost dawn il-popolazzjonijiet wara l-ġhoti ta' tenofovir disoproxil.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doravirine

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin b'doravirine.

Lamivudine

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-ġhoti ta' lamivudine fi studji dwar tossiċità fl-annimali b'dożi għolja ma kien assoċjat mal-ebda tossiċità ta' organu prinċipali. Fl-ogħla livelli tad-doża, dehru effetti ħfief fuq indikaturi tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliwi flimkien ma' tnaqqis kultant fil-piż tal-fwied. L-effetti rilevanti b'mod kliniku li ġew innutati kienu tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm u newtopenija.

Lamivudine kien mutageniku f'assaġġ L5178Y ta' limfoma fil-ġurdien u klastogeniku f'assaġġ ċitoġenetiku bl-użu ta' kultura ta' limfoċiti tal-bniedem. Lamivudine ma kienx mutageniku f'assaġġ mutagenetiku fil-mikrobi, f'assaġġ ta' trasformazzjoni taċ-ċellula *in vitro*, fit-test tal-mikronukleju tal-far, f'assaġġ ċitoġenetiku fil-mudullun tal-għadam tal-far, u f'assaġġ ta' sintesi mhux skedata tad-DNA fil-fwied tal-far.

Ara sezzjoni 4.6 għall-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Lamivudine m'affettwax il-fertilità fil-firien irġiel jew nisa.

Tenofovir disoproxil

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin b'tenofovir disoproxil.

Sejbiet minn studji dwar tossiċità minn ġhoti ta' dożi ripetuti fil-firien, fil-klieb u fix-xadini b'livelli ta' esponimenti akbar minn jew daqs il-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu jinkludu bidliet fil-kliwi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-phosphate fis-serum. Tossiċità fl-għadam ġiet dijanjostikata bħala osjomalaċja (xadini) u tnaqqis fid-densità tal-minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) (firien u klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet b'esponimenti ≥ 5 drabi aktar mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini żgħażaġh infettati b'esponimenti kbar hafna wara ġhoti ta' dożi taħt il-ġilda (≥ 40 darba l-esponiment f'pazjenti). Sejbiet fl-istudji fil-firien u x-xadini ndikaw li

kien hemm tnaqqis marbut mas-sustanza fl-assorbiment ta' phosphate mill-imsaren bil-possibbiltà ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Tenofovir disoproxil kien mutaġeniku f'assaġġ ta' limfoma tal-ġurdien in vitro u kien negattiv f'test ta' mutaġenicità tal-batterji in vitro (test Ames). F'assaġġ tal-mikronukleju tal-ġurdien in vivo, tenofovir disoproxil kien negattiv meta ngħata lill-ġrieden irġiel.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer għall-medicina mill-ħalq fil-firien u l-ġrieden urew biss incidenza baxxa ta' tumuri fid-duwodenum b'dożi estremament għoljin fil-ġrieden. Dawn it-tumuri x'aktarx mhumix ta' rilevanza għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose acetate succinate
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)
Silica, Colloidal anhydrous (E551)
Sodium stearyl fumarate

Kisja b'rita

Carnauba wax (E903)
Hypromellose (E464)
Iron oxide isfar (E172)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-flixxun oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità. Tneħħix id-desikkant. Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull kartuna fiha flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u b'dessikkanti tal-ġell tas-silika.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- Flixxun 1 bi 30 pillola miksija b'rita.
- 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
L-OLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg pilloli miksija b'rita
doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine; 300 mg ta' lamivudine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu mill-ħalq. Iblaghha shiha.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fliexkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Delstrigo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg pilloli miksija b'rita
doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' doravirine, 300 mg ta' lamivudine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Ibلاغħha shiħa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1333/001

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg pilloli miksija b'rita doravirine/ lamivudine/ tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Delstrigo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Delstrigo
3. Kif għandek tiehu Delstrigo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Delstrigo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Delstrigo u għalxiex jintuża

X'inhu Delstrigo

Delstrigo jintuża għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV ('*human immunodeficiency virus*', virus tal-immunodeficijenza umana). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha 'mediċini antiretrovirali'.

Delstrigo fih is-sustanzi attivi:

- Doravirine -inibitur mhux nucleoside ta' reverse transcriptase (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)
- Lamivudine – inibitur ta' reverse transcriptase analogu ta' nucleoside (NRTI, *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*)
- Tenofovir disoproxil – inibitur ta' reverse transcriptase analogu ta' nucleoside (NRTI, *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*)

Għalxiex jintuża Delstrigo

Delstrigo jintuża għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV f'adulti, u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-anqas 35 kg. HIV huwa l-virus li jikkawża l-AIDS ('*acquired immune deficiency syndrome*', sindrome akkwizita ta' defiċjenza immuni). Inti m'għandekx tiehu Delstrigo jekk it-tabib tiegħek qallek li l-virus li qed jikkawża l-infezzjoni tiegħek huwa reżistenti għal xi waħda mill-mediċini ta' Delstrigo.

Kif jahdem Delstrigo

Delstrigo jahdem billi jipprevjeni l-HIV milli jagħmel aktar virusis fil-ġisem tiegħek. Dan se jgħin billi:

- jnaqqas l-ammont ta' HIV fid-demm tiegħek (dan jissejjaħ il-*'piz virali'* tiegħek)
- iżid in-numru ta' ċelluli bojod imsejha *'CD4⁺ T'* fid-demm. Dan jista' jagħmel is-sistema immuni tiegħek aktar b'saħħitha. Dan jista' jnaqqas ir-riskju tiegħek ta' mewt bikrija jew li jaqbdok infezzjonijiet minhabba li s-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Delstrigo

Tihux Delstrigo jekk

- inti allergiku għal doravirine, lamivudine jew tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina imniżżla fis-sezzjoni 6.
- inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicini għall-aċċessjonijiet)
 - rifampicin, rifapentine (medicini għat-tuberkulożi)
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*, duwa magħmula mill-ħxejjex użata għad-dipressjoni u l-ansjetà) jew prodotti li fihom minnha
 - mitotane (medicina biex titratta l-kanċer)
 - enzalutamide (medicina biex titratta l-kanċer tal-prostata)
 - lumacaftor (medicina biex titratta l-fibrozi ċistika)

Tihux Delstrigo jekk dan t'hawn fuq japplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Delstrigo. Ara wkoll il-lista fis-sezzjoni "Medicini oħra u Delstrigo".

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Delstrigo.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet severi tal-ġilda, inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi epidermali tossika, b'rabta mat-trattament b'Delstrigo. Waqqaf l-użu ta' Delstrigo u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

Infezzjoni tal-epatite B li tmur għall-agħar

Jekk għandek kemm infezzjoni bil-virus tal-HIV kif ukoll tal-epatite B, l-epatite B tiegħek tista' tmur għall-agħar jekk tieqaf tiehu Delstrigo. Jista' jkollok b'żonn testijiet tad-demmi għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. Iddiskuti t-terapija tal-epatite B tiegħek mat-tabib tiegħek.

Problemi ġodda jew li jmorru għall-agħar fil-kliewi, inkluża insuffiċjenza tal-kliewi

Dan jista' jġiri f'xi persuni li jiehdu Delstrigo. It-tabib tiegħek se jgħamillek testijiet tad-demmi biex jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Delstrigo.

Problemi fl-għadam

Dawn jistgħu jġiru f'persuni li jiehdu Delstrigo. Problemi fl-għadam jinkludu uġiġh fl-għadam, u l-għadam jirtab jew jirraqq (li jistgħu jwasslu għall-ksur). Jista' jsehh ukoll uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli jew dgħufija fil-muskoli. It-tabib tiegħek jista' jkollu b'żonn jgħamillek testijiet addizzjonali biex jiċċekjkalek l-għadam.

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

Dan jista' jġiri meta inti tibda tiehu kwalunkwe medicina tal-HIV, inkluż Delstrigo. Is-sistema immuni tiegħek tista' ssir aktar b'saħħitha u tibda tiġġieled infezzjonijiet li kienu moħbija fil-ġisem tiegħek għal żmien twil. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jibda jkollu kwalunkwe sintomi ġodda wara li tibda l-medicina tal-HIV tiegħek.

Disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV.

Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg.

L-użu ta' Delstrigo fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena jew li jiżnu anqas minn 35 kg għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Delstrigo

Għid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minhabba li mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif jahdem Delstrigo u Delstrigo jista' jkun li jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li inti m'għandekx tiehu ma' Delstrigo. Ara l-lista taht is-sezzjoni "Tihux Delstrigo".

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu l-mediċini li ġejjin ma' Delstrigo minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tal-mediċini tiegħek:

- bosentan (mediċina biex tittratta mard fil-pulmun)
- dabrafenib (mediċina biex tittratta kanċer tal-ġilda)
- lesinurad (mediċina biex tittratta l-gotta)
- modafinil (mediċina biex tittratta rqaq eċċessiv)
- nafcillin (mediċina biex tittratta xi infezzjonijiet bil-batterji)
- rifabutin (mediċina biex tittratta xi infezzjonijiet bil-batterji bħat-tuberkulożi)
- telotristat ethyl (mediċina biex tittratta dijarea f'persuni b'sindrome karċinojd)
- thioridazine (mediċina biex tittratta kundizzjonijiet psikjatriċi bħal skizofrenja)

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti għandek tiehu dawn il-mediċini ma' Delstrigo, it-tabib tiegħek se jippreskrivi pillola ta' 100 mg ta' doravirine li għandha tittiehed kuljum, bejn wiehed u iehor 12-il siegħa wara d-doża tiegħek ta' Delstrigo.

It-tabib tiegħek jista' jkun li jiċċekkja l-livelli fid-demem tiegħek jew jimmonitorja għal effetti sekondarji jekk inti tiehu l-mediċini li ġejjin ma' Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (mediċini użati biex jittrattaw infezzjoni tal-epatite Ċ)
- sirolimus (mediċina użata biex tikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant)
- sofosbuvir/velpatasvir (mediċini użati biex jittrattaw infezzjoni tal-epatite Ċ)
- tacrolimus (mediċina użata biex tikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant)
- mediċini (normalment likwidi) li fihom sorbitol u alkoħol taz-zokkor iehor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu b'mod regolari

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Delstrigo. Huwa ppreferut li tevita l-użu ta' Delstrigo waqt it-tqala. Dan minhabba li ma ġiex studjat fit-tqala u mhuwiex magħruf jekk Delstrigo jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek waqt li inti tkun tqila.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uża l-kawtela meta ssuq karozza jew rota jew meta thaddem magni jekk inti thossok għajjen/a, stordut/a, jew bi ngħas wara li tiehu din il-mediċina.

Il-pilloli Delstrigo fihom lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal-lactose, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif ghandek tiehu Delstrigo

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar, jew tal-infermier tieghek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar, jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju. Delstrigo huwa skeda kompluta li jittiehed bħala pillola waħda għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola 1 darba kuljum. Jekk inti tiehu ċerti medicini, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jibdel l-ammont ta' doravirine li inti tiehu. Ara s-sezzjoni "Medicini oħra u Delstrigo" għal-lista ta' medicini.

Kif tiehu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiħa (tgħaffiġiex u tomghodiex).
- Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew bejn l-iklet.

Jekk tiehu Delstrigo aktar milli suppost

Tihux aktar mid-doża rakkomandata. Jekk aċċidentalment inti tiehu aktar, ikkuntattja lit-tabib tieghek.

Jekk tinsa tiehu Delstrigo

- Huwa importanti li inti ma titlifx u ma taqbiżx doži ta' Delstrigo.
- Jekk inti tinsa doża, ħudha malli tiftakar. Iżda jekk id-doża li jkun imissek tkun trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa, aqbez id-doża li tkun tliet u hu li jmiss fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tieghek bħal qabel.
- Tihux żewġ doži ta' Delstrigo fl-istess ħin biex tpatti għal doża maqbuża.
- Jekk m'intix ċert/a x'għandek tagħmel, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Delstrigo

Thallix Delstrigo jispicċalek. Erga' ġib il-pilloli b'riċetta jew kellem lit-tabib tieghek qabel Delstrigo jispicċalek kollu.

Jekk tieqaf tiehu Delstrigo, it-tabib tieghek ikollu bżonn jiċċekkja saħħtek ta' spiss u jagħmillek testijiet regolari tad-demmm għal diversi xhur biex jiċċekkja l-infezzjoni tieghek tal-HIV. Jekk għandek infezzjoni tal-HIV u tal-epatite B, huwa importanti b'mod speċjali li ma twaqqafx it-trattament tieghek bi Delstrigo qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Xi pazjenti kellhom riżultati ta' testijiet tad-demmm jew sintomi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqqfu lamivudine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet sustanzi attivi ta' Delstrigo). Jekk Delstrigo jitwaqqaf it-tabib tieghek jista' jirrakkomanda li inti tkompli t-trattament tal-epatite B tieghek. Inti jista' jkollok bżonn testijiet tad-demmm biex jiġi ċċekkjat kif qed jaħdem il-fwied tieghek għal 4 xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat minħabba li dan jista' jwassal biex l-epatite tieghek tmur għall-agħar, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tieghek.

Waqqaf l-użu ta' Delstrigo u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnotta xi wieħed minn dawn is-sintomi: irqajja' ħomor tondi jew forma ta' ċrieki żgħar b'ċirku iżgħar fin-nofs mhux imqabbżin fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, spiss bi nfatet fin-nofs, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-ġriżmejn, fl-imnieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Qabel dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jista' jkollok id-deni jew sintomi bħal dawk tal-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi epidermali tossika). Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet mid-*data* disponibbli.

Effetti sekundarji ohra li jistghu jsehhu

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- holm mhux normali, diffikultà biex torqod (insomnija)
- uġigh ta' ras, sturdament, xejra ta' nġhas
- sogħla, sintomi tal-immieher
- dardir (nawsja), dijarea, uġigh fl-istonku, rimettar, tgħaddi l-arja minn wara (gass)
- jaqa' x-xagħar, raxx
- sintomi fil-muskoli (uġigh, ebusija)
- thossok għajjen/a, deni

Testijiet tad-demmi jistghu juru wkoll:

- zidiet fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ALT)

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- ħmar il-lejl, depressjoni, ansjetà, irritabilità, konfużjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju
- problema biex tikkonċentra, problemi bil-memorja, tnemnim fl-idejn u s-saqajn, muskoli ibsin, irqad ta' kwalità ħażina
- pressjoni għolja
- stitikezza, skumdità fl-istonku, stonku minfuh jew mimli gass (nefha fl-addome), indigestjoni, ippurgar mahlul, spażmi fl-istonku, ippurgar ta' spiss, infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (tikkawża uġigh fl-istonku, rimettar)
- ħakk
- uġigh fil-ġogi, dizintegrazzjoni tat-tessut tal-muskolu, dgħufija fil-muskoli
- thossok dgħajef, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali

Testijiet tad-demmi jistghu juru wkoll:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi fid-demmi tiegħek (newtropenija)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmi fid-demmi tiegħek (anemija)
- tnaqqis fil-livelli tal-plejtlits fid-demmi tiegħek (inti jista' johroġlok id-demmi aktar faċilment)
- tnaqqis fil-livelli tal-phosphate
- tnaqqis fil-livelli tal-potassium fid-demmi tiegħek
- zieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demmi tiegħek
- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (AST)
- zieda fil-livelli tal-lipase
- zieda fil-livelli tal-amylase
- tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina

L-uġigh fil-muskoli, d-dgħufija fil-muskoli, u t-tnaqqis fil-potassium jew il-phosphate fid-demmi jistghu jsehhu minhabba ħsara fiċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliwi.

Rari: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000:

- aggressjoni, allucinazzjonijiet, diffikultà biex taġġusta għall-bidliet, bidliet fil-burdata, mixi waqt l-irqad
- diffikultà biex tiehu n-nifs, tunsilli kbar
- thoss li ma tbattalx kollox wara li tipporga
- fwied akbar min normali jew fwied xahmi, ġilda safra jew abjad tal-ġhajnejn isfar, uġigh fiż-zaqq (addome) ikkawżata minn infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni fil-ġilda minhabba allergija, ħmura fuq il-ħaddejn, l-immieher, il-geddum jew il-mohħ, hotob jew ponot fuq il-wieċ, nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien, jew fil-gerżuma
- dgħufija fil-muskoli, dgħufija tal-ġhadam (b'uġigh fl-ġhadam u xi drabi jwassal għal ksuri)
- ħsara fil-kliwi, ġebel fil-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi, ħsara fiċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliwi, korrimient fil-kliwi, tagħmel hafna awrina u thossok bil-ġhatx
- uġigh fis-sider, thoss il-bard, uġigh, ġhatx

Testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-magnesium
- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demmm)
- zieda fil-livelli tal-creatine phosphokinase

Rari hafna: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000:

Testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll:

- il-mudullum tal-ghadam ma jipproduċix ċelluli ħomor tad-demmm godda (aplażja taċ-ċelluli ħomor biss)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli mhux elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Delstrigo

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun wara JIS.
- Il-flixkun fih dessikkant li jipproteġi l-pilloli mill-umdità. Jista' jkun hemm aktar minn wieħed fil-flixkun. Żomm id-dessikkant ġol-flixkun u tarmihx qabel tispicċa tiegħu l-medicina kollha.
- Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tippoteġi mill-umdità.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn temperatura speċjali għall-ħażna.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Delstrigo

- Is-sustanzi attivi huma 100 mg ta' doravirine, 300 mg ta' lamivudine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate)
- Is-sustanzi l-oħra huma croscarmellose sodium E468; hypromellose acetate succinate; magnesium stearate E470b; microcrystalline cellulose E460; silica, colloidal anhydrous E551; sodium stearyl fumarate. Il-pilloli huma miksija b'rita b'materjal tal-kisi li fih is-sustanzi li ġejjin: carnauba wax E903, hypromellose E464; iron oxide isfar E172; lactose monohydrate; titanium dioxide E171; u triacetin E1518.

Kif jidher Delstrigo u l-kontenut tal-pakkett

Delstrigo huwa disponibbli bħala pillola safra, ta' għamla ovali, miksija b'rita, u hija mnaqqxa bil-lowgow tal-kumpanija u 776 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- flixkun 1 bi 30 pillola miksija b'rita.
- 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun disponibbli f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 A.Φ.E.E.
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.