

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin (3TC) og 245 mg tenofovirdisoproksil som tenofovirdisoproksilfumarat (TDF).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 8,6 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Gul, oval tablett med dimensjonene 21,59 mm x 11,30 mm, preget med firmalogo og 776 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Delstrigo er indisert til å behandle voksne infisert med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1) uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Delstrigo er også indisert for behandling av ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg som er infisert med hiv-1 uten tidligere eller nåværende bevis på resistens mot NNRTI-klassen, lamivudin eller tenofovir og som har opplevd toksisiteter som utelukker bruk av andre regimer som ikke inneholder tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av hivinfeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av Delstrigo hos voksne er én 100/300/245 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.

Dosejustering

Dersom Delstrigo administreres sammen med rifabutin, skal dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig. Dette oppnås ved å legge til én 100 mg tablett med doravirin (som monopreparat), som tas omtrent 12 timer etter dosen med Delstrigo (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, skal én 100 mg tablett med doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med Delstrigo (se pkt. 4.5).

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer en dose Delstrigo innen 12 timer fra tidspunktet det vanligvis tas, bør pasienten ta Delstrigo så snart som mulig og fortsette normal dosering. Dersom en pasient glemmer en dose Delstrigo med mer enn 12 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen, og i stedet ta neste dose til normal tid. Pasienten skal ikke ta 2 doser samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende bruk av doravirin, lamivudin og tenofovirdisoproksil hos pasienter over 65 år. Det er ingenting som tyder på at eldre pasienter har behov for en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2). Forsiktighet anbefales hos denne aldersgruppen grunnet aldersrelaterte endringer, slik som redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Delstrigo er nødvendig hos pasienter med estimert kreatininclearance (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo bør ikke startes opp hos pasienter med estimert CrCl < 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Delstrigo bør seponeres hvis estimert CrCl faller under 50 ml/min (se pkt. 4.4). Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon har behov for en justering av doseintervallet av lamivudin og tenofovirdisoproksil som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Doravirine er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det er ikke kjent om eksponeringen for doravirin vil øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales derfor hvis doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Delstrigo hos barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Delstrigo må tas peroralt én gang daglig, med eller uten mat og svelges hel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 CYP3A-enzymet er kontraindisert, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av Delstrigo (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

NNRTI-substitusjoner og bruk av doravirin

Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere virologisk svikt ved andre antiretrovirale behandlinger. NNRTI-assosierte mutasjoner oppdaget ved screening var del av eksklusjonskriteriene i fase 2b/3-studiene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt (se pkt. 5.1). Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk evidens for å støtte bruken av doravirin hos pasienter infisert med hiv-1 med tegn på resistens mot NNRTI-klassen.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert etter markedsføring med regimer som inneholder doravirin (se pkt. 4.8). På forskrivningstidspunktet bør pasienter informeres om tegn og symptomer, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår skal doravirinholdige regimer seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov). Klinisk status bør overvåkes nøye og egnet behandling bør igangsettes. Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som TEN, ved bruk av doravirinholdige regimer, må ikke behandling med doravirinholdige regimer på noe tidspunkt gjenopptas hos denne pasienten.

Alvorlig akutt forverring av hepatitt B hos pasienter koinfisert med hiv-1 og HBV

Alle pasienter med hiv-1 bør testes for tilstedeværelse av hepatitt B-virus (HBV) før oppstart av antiretroviral behandling.

Alvorlig akutt forverring av hepatitt B (f.eks. leverdekompenasjon og leversvikt) er rapportert hos pasienter som er koinfisert med hiv-1 og HBV, og som har seponert lamivudin eller tenofovirdisoproksil, to av virkestoffene i Delstrigo. Pasienter som er infisert med både hiv-1 og HBV bør overvåkes nøye og følges opp både klinisk og laboratoriemessig i minst flere måneder etter avbrutt behandling med Delstrigo. Dersom det er hensiktsmessig, kan det være nødvendig med oppstart av anti-hepatitt B-behandling, spesielt hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose, ettersom forverring av hepatitt etter behandling kan føre til leverdekompenasjon og leversvikt.

Nyoppstått eller forverring av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, inkludert tilfeller av akutt nyresvikt og Fanconis syndrom (renal tubulær skade med alvorlig hypofosfatemi), er rapportert ved bruk av tenofovirdisoproksil, et virkestoff i Delstrigo.

Delstrigo bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler (f.eks. høydose eller flere ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]) (se pkt. 4.5). Tilfeller av akutt nyresvikt etter oppstart av høydose eller flere NSAIDs er rapportert hos hivinfiserte pasienter med risikofaktorer for nyresvikt som virket stabile på tenofovirdisoproksil. Noen pasienter hadde behov for sykehusinnleggelse og nyreerstatningsbehandling. Alternativer til NSAIDs bør vurderes, hvis nødvendig, hos pasienter med risiko for nyresvikt.

Vedvarende eller forverring av skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter, frakturer og/eller muskelsmerter eller -svakhet kan være manifestasjoner av proksimal renal tubulopati, og bør etterfølges av en evaluering av nyrefunksjon hos risikopasienter.

Det anbefales at estimert CrCl vurderes hos alle pasienter før oppstart av behandling og som klinisk nødvendig under behandlingen med Delstrigo. Hos pasienter med risiko for nyresvikt, inkludert pasienter som tidligere har hatt renale hendelser mens de fikk adefovirdipivoksil, anbefales det å vurdere estimert CrCl, serumfosfat, uringlukose og protein i urinen før oppstart av Delstrigo. Hyppigere overvåkning av nyrefunksjonen bør vurderes ved behov etter pasientens medisinske tilstand under behandling med Delstrigo.

Lamivudin og tenofoviridisoprosil skilles hovedsakelig ut via nyrene. Delstrigo bør seponeres dersom estimert CrCl faller under 50 ml/min, da justeringen av doseintervallet som er nødvendig for lamivudin og tenofoviridisoprosil ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten med fast dose (se pkt. 4.2).

Beintap og mineraliseringsdefekter

Beintetthet

I kliniske studier med hiv-1-infiserte voksne, var tenofoviridisoprosil forbundet med noe større tap av beintetthet (bone mineral density, BMD) og økninger i biokjemiske markører på beinmetabolisme, noe som indikerer økt beinomsetning sammenlignet med komparatorer. Nivåer av paratyreoideahormon i serum og 1,25-vitamin D var også høyere hos pasienter som fikk tenofoviridisoprosil. I andre studier (prospektive og tverrsnittsstudier) ble de største tapene av BMD sett hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et behandlingsregime som inneholdt en boostret proteasehemmer.

Beinabnormaliteter (som i sjeldne tilfeller bidrar til brudd) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati.

Effektene av endringer i BMD og biokjemiske markører forbundet med tenofoviridisoprosil på beinhelse på lang sikt og fremtidig risiko for frakturer er ikke kjent. Måling av BMD bør vurderes hos hiv-1-infiserte voksne pasienter med patologisk beinfraktur i anamnesen eller andre risikofaktorer for osteoporose eller beintap. Selv om effekten av tilskudd med kalsium og vitamin D ikke ble undersøkt, kan slikt tilskudd være nyttig hos alle pasienter. Dersom beinabnormaliteter mistenkes, bør hensiktsmessig konsultering utføres.

Mineraliseringsdefekter

Tilfeller av osteomalasi forbundet med proksimal renal tubulopati, manifestert som skjelettsmerter eller smerte i ekstremitetene, og som kan bidra til frakturer, er rapportert i forbindelse med bruk av tenofoviridisoprosil. Artralgi og muskelsmerter eller -svakhet er også rapportert i tilfeller med proksimal renal tubulopati. Hypofosfatem i og osteomalasi sekundært til proksimal renal tubulopati bør mistenkes hos pasienter med risiko for nyresvikt som har vedvarende eller forverrede bein- eller muskelsymptomer mens de tar legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med andre antivirale legemidler

Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder lamivudin eller med andre legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoksil (se pkt. 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig med doravirin med mindre det er nødvendig for dosejustering (f.eks. med rifabutin) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Bruk med CYP3A-induktorer

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av doravirin sammen med legemidler som kan redusere eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Immunt reaktiveringssyndrom

Immunt reaktiveringssyndrom er rapportert hos pasienter behandlet med antiretroviral kombinasjonsbehandling. Under den innledende fasen av antiretroviral kombinasjonsbehandling kan pasienter med immunsystem som responderer, utvikle en inflammatorisk respons mot indolente eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (slik som *Mycobacterium avium*-infeksjon, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), som kan nødvendiggjøre ytterligere evaluering og behandling.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, autoimmun hepatitt, poliomyositt og Guillain-Barrés syndrom) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Laktose

Delstrigo inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Delstrigo er et fullstendig regime for behandling av hiv-1-infeksjon. Delstrigo skal derfor ikke administreres sammen med andre antiretrovirale legemidler. Informasjon vedrørende potensielle legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale legemidler er ikke oppgitt.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Delstrigo inneholder doravirin, lamivudin og tenofovirdisoproksil. Interaksjoner som er identifisert for disse hver for seg er derfor relevante for Delstrigo, og er presentert i tabell 1.

Effekt av andre legemidler på doravirin, lamivudin og tenofovirdisoproksil

Doravirin

Doravirin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A, og legemidler som induserer eller hemmer CYP3A forventes å påvirke clearance av doravirin (se pkt. 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil skal ikke administreres samtidig med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A-enzymet, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.3 og 5.2).

Samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren rifabutin reduserte konsentrasjonene av doravirin (se tabell 1). Dersom Delstrigo administreres sammen med rifabutin, bør en 100 mg dose med doravirin gis daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. debrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, bør en 100 mg dose med doravirin administreres daglig, omtrent 12 timer etter administrering av dosen med doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil og legemidler som er hemmere av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av doravirin. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig når doravirin administreres samtidig med CYP3A-hemmere.

Lamivudin

Ettersom lamivudin hovedsakelig elimineres via nyrene gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon (se pkt. 5.2), kan samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon, øke serumkonsentrasjonen av lamivudin.

Tenofovirdisoproksil

Ettersom tenofovir hovedsakelig elimineres via nyrene gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon (se pkt. 5.2), kan samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller

konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon via OAT1, OAT3 eller MRP4, øke serumkonsentrasjonen av tenofovir.

På grunn av tenofovirdisoprosil-delen i doravirin/lamivudin/tenofovirdisoprosil, bør bruk av produktet unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler. Noen eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglykosider (f.eks. gentamicin) og høydose eller flere NSAIDs (se pkt. 4.4).

Effekt av doravirin, lamivudin og tenofovirdisoprosil på andre legemidler

Doravirin

Ved dosering på 100 mg én gang daglig, er det ikke sannsynlig at doravirin har en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av legemidler som er avhengig av transportproteiner for absorpsjon og/eller eliminasjon, eller som metaboliseres av CYP-enzymmer.

Samtidig administrering av doravirin og det sensitive CYP3A-substratet midazolam resulterte imidlertid i 18 % reduksjon i eksponering for midazolam, noe som antyder at doravirin kan være en svak CYP3A-induktor. Forsiktighet må derfor utvises når doravirin gis samtidig med legemidler som er sensitive CYP3A-substrater som også har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. takrolimus og sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin hverken hemmer eller induserer CYP-enzymmer.

Tenofovir

Basert på resultatene av *in vitro*-eksperimenter og den kjente elimineringsveien til tenofovir, er potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer tenofovir med andre legemidler lavt.

Interaksjonstabell

Tabell 1 viser etablerte og andre potensielle legemiddelinteraksjoner med enkeltkomponentene av Delstrigo, men er ikke fullstendig (økning er angitt som ↑, reduksjon som ↓ og ingen endring som ↔). For potensielle legemiddelinteraksjoner med tenofovirdisoprosil eller lamivudin, se pkt. 4.4 og 5.2.

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene av Delstrigo og andre legemidler

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoprosil
Syrereduserende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroksid mikstur) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
omeprazol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhemmere		
lisinopril	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ lisinopril	Ingen dosejustering nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antibiotika		
nafcillin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Antiepileptika		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenytoin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antidiabetika		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosejustering nødvendig.
Antidiarroika		
telotristatetyl	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Giktmidler og urinsyreutskillende midler		
lesinurad	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Antimykobakterielle midler		
Enkeldose rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD) Flere doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
rifapentin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induksjon av CYP3A)	Dersom doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil administreres sammen med rifabutin, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil.
Antineoplastiske midler		
mitotan	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antipsykotika		
tioridazin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil.
Azol-antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Kalsiumkanalblokkere		
diltiazem verapamil	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Behandling av cystisk fibrose		

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
lumakaftor	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Endotelinreseptorantagonister		
bosentan	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Hepatitt C-antiviralia		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemming av CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Ingen dosejustering nødvendig.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) 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) Forventet: ↑ tenofovir	Pasienter som får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil
sofosbuvir/velpatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Pasienter som får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil.
sofosbuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
daklatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir og dasabuvir +/- ritonavir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A pga. ritonavir)	Ingen dosejustering nødvendig.
dasabuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
glekaprevir, pibrentasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil
ribavirin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antiretrovirale hivmidler		
tenofovirdisoproksil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
lamivudin + tenofovirdisoproksil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovirdisoproksil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Ingen dosejustering nødvendig.
Immunsuppressiva		
takrolimus sirolimus	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (induksjon av CYP3A)	Overvåk blodkonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus ettersom det kan være behov for dosejustering av disse.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
Kinasehemmere		
dabrafenib	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Øvrige		
sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkelt dose lamivudin-mikstur 300 mg lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Unngå, om mulig, langvarig samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotiske polyalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Vurder å overvåke hiv-1-virusbyrden mer hyppig når langvarig samtidig administrering ikke kan unngås.
Opioidanalgetika		
metadon (20-200 mg QD individuell dose doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ingen dosejustering nødvendig.
buprenorfin nalokson	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
Orale antikonseptiva		
0,03 mg etinyløstradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinyløstradiol 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)	Ingen dosejustering nødvendig.
norgestimat/etinyløstradiol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ norgestimat/etinyløstradiol	Ingen dosejustering nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosejustering nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosejustering nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosejustering nødvendig.
↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring KI = konfidensintervall, SD = enkeltdose, QD = én gang daglig, BID = to ganger daglig *AUC _{0-∞} for enkeltdose, AUC ₀₋₂₄ for én gang daglig.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av doravirin hos gravide kvinner. En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 3 000 tilfeller eksponert fra første trimester) som tok enkeltkomponenten lamivudin i kombinasjon med andre antiretroviralie indikerer ingen toksisitet som gir misdannelser.

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1 000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av tenofovirdisoprosil.

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke utfall for mor og foster hos pasienter eksponert for antiretrovirale legemidler under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasienter i dette registeret.

Dyrestudier med doravirin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dyrestudier med tenofovirdisoprosil indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av tenofovirdisoprosil med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig fosterdød hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overføring av lamivudin gjennom morkaken er vist å forekomme hos mennesker. Lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Delstrigo under graviditet.

Amming

Det er ukjent om doravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av doravirin i melk (se pkt. 5.3).

Lamivudin har blitt påvist hos nyfødte/spedbarn til behandlede kvinner som ammer. Basert på mer enn 200 mor/barn-par behandlet for hiv, er serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn til mødre behandlet for hiv veldig lave ($< 4\%$ av serumkonsentrasjonen til mor) og synker progressivt til ikke-detekterbare nivåer når spedbarn som ammes når 24 ukers alder. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerheten av lamivudin når det administreres til spedbarn under 3 måneder.

Tenofovir skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av tenofovir hos nyfødte/spedbarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av Delstrigo på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter av doravirin, lamivudin eller tenofovirdisoprosil på fertilitet ved eksponeringsnivåer høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Delstrigo har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at fatigue, svimmelhet og somnolens er rapportert under behandling med Delstrigo (se pkt. 4.8). Dette bør vurderes ved bedømming av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I fase 3 kliniske studier med doravirin og 2 nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer), var de vanligst rapporterte bivirkningene kvalme (4 %) og hodepine (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger med doravirin og to NRTIer fra fase 3 kliniske studier (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT og DRIVE AHEAD) og etter markedsføring er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert i synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Tabell med bivirkninger forbundet med doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil

Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne	pustuløst utslett
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	nøytropeni*, anemi*, trombocytopeni*
Svært sjeldne	aplasi av røde blodceller*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	hypofosfatem, hypokalemi*
Sjeldne	hypomagnesemi, laktacidose*
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	unormale drømmer, insomni ¹
Mindre vanlige	mareritt, depresjon ² , angst ³ , irritabilitet, forvirringstilstand, selvmordstanker
Sjeldne	agresjon, hallusinasjoner, tilpasningsforstyrrelser, endret humør, somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine, svimmelhet, somnolens
Mindre vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket minne, parestesier, hypertoni, dårlig søvnkvalitet
Svært sjeldne	perifer nevropati (eller parestesier)*
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	hoste*, nesesyntomer*
Sjeldne	dyspné, tonsillehypertrofi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	kvalme, diaré, abdominalsmerter ⁴ , oppkast, flatulens
Mindre vanlige	obstipasjon, abdominalt ubehag ⁵ , abdominal distensjon, dyspepsi, myk avføring ⁶ , gastrointestinal motilitetsforstyrrelse ⁷ , pankreatitt*
Sjeldne	rektale tenesmer
Sykdommer i lever og galleblære	
Sjeldne	hepatisk steatose*, hepatitt*
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopeci*, utslett ⁸
Mindre vanlige	pruritus
Sjeldne	allergisk dermatitt, rosacea, angioødem*
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	muskelforstyrrelser*
Mindre vanlige	myalgi, artralgi, rabdomyolyse* [†] , muskelsvakhet* [†]

Frekvens	Bivirkninger
Sjeldne	muskel- og skjelettsmerter, osteomalasi (manifestert som skjelettsmerter og som iblant bidrar til brudd)*, myopati*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	økt kreatinin*, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)*
Sjeldne	akutt nyreskade, nyresykdom, urinveisstein, nefrolitiasis, akutt nyresvikt*, nyresvikt*, akutt tubulær nekrose*, nefritt (inkludert akutt interstitiell)*, nefrogen diabetes insipidus*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	fatigue, feber*
Mindre vanlige	asteni, malaise
Sjeldne	brystmerter, frysninger, smerter, tørste
Undersøkelser	
Vanlige	økt alaninaminotransferase ⁹
Mindre vanlige	økt aspartataminotransferase, økt lipase, økt amylase, redusert hemoglobin
Sjeldne	økt kreatinfosfokinase i blodet
*Denne bivirkningen var ikke identifisert som en bivirkning forbundet med doravirin fra de kliniske fase 3-studiene (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), men er inkludert i denne tabellen som en bivirkning ut fra preparatomtalen til 3TC og/eller TDF. Den høyeste frekvenskategorien rapportert i preparatomtalen til 3TC eller TDF er brukt. [†]Denne bivirkningen kan forekomme som følge av proksimal renal tubulopati. Den vurderes ikke å ha en årsakssammenheng med tenofovirdisoprosil i fravær av denne tilstanden. ¹insomni inkluderer: insomni, innsovningsvansker, og søvnforstyrrelse. ²depresjon inkluderer: depresjon, nedstemthet, alvorlig depresjon og persistent depresjonstilstand. ³angst inkluderer: angst og generell angstlidelse. ⁴abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter. ⁵abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag. ⁶myk avføring inkluderer: myk avføring og unormal avføring. ⁷gastrointestinal motilitetsforstyrrelse inkluderer: gastrointestinal motilitetsforstyrrelse og hyppige avføringer. ⁸utslett inkluderer: utslett, makuløst utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og urtikaria. ⁹økt alaninaminotransferase inkluderer: økt alaninaminotransferase og hepatocellulær skade.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immun reaktiveringssyndrom

Hos hivinfiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Tilfeller av laktacidose har blitt rapportert med tenofovirdisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer som pasienter med dekompensert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler kjent for å indusere laktacidose har økt risiko for alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoprosil, inkludert fatale tilfeller.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert i forbindelse med behandlingsregimer som inneholder doravirin (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil ble vurdert hos 45 hiv-1-infiserte virologisk undertrykte eller behandlingsnaive pediatriske pasienter fra 12 til under 18 år til og med uke 48 i en åpen studie (IMPAACT 2014 (protokoll 027)). Sikkerhetsprofilen hos pediatriske personer var lik den hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doravirin

Det er ingen informasjon vedrørende potensielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

Lamivudin

Ettersom en ubetydelig mengde lamivudin ble fjernet via (4-timers) hemodialyse, kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse og automatisert peritonealdialyse, er det ikke kjent om kontinuerlig hemodialyse vil være av klinisk nytte i tilfelle overdosering med lamivudin.

Tenofoviridisoproksil

Tenofoviridisoproksil fjernes effektivt med hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omtrent 54 %. Etter en enkelt dose på 245 mg tenofoviridisoproksil, fjernet en 4-timers hemodialyse omtrent 10 % av den administrerte tenofovirdosen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ATC-kode: J05AR24

Virkningsmekanisme

Doravirin

Doravirin (DOR) er en pyridinon ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer av hiv-1, og hemmer hiv-1-replikering ved ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Doravirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene α , β , og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Lamivudin

Lamivudin (3TC) er en nukleosidanalogue. Lamivudin fosforyleres intracellulært til den aktive 5'-trifosfatmetabolitten lamivudintrifosfat (3TC-TP). Hovedvirkningsmekanismen til 3TC-TP er hemming av RT via DNA-kjedeterminering etter inkorporering av nukleotidanalogen.

Tenofovirdisoproksil

Tenofovirdisoproksil (TDF) er en asyklisk nukleosid fosfonatdiesteranalog av adenosinmonofosfat. Tenofovirdisoproksil behøver først diesterhydrolyse for omdannelse til tenofovir, og påfølgende fosforyleringer via cellulære enzymer for å danne tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer aktiviteten til hiv-1 RT ved å konkurrere med det naturlige substratet deoksyadenosin-5'-trifosfat og, etter inkorporering i DNA, ved DNA-kjedeterminering. Tenofovirdifosfat er en svak hemmer av mammalske DNA-polymeraser α , β og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Antiviral aktivitet i cellekultur

Doravirin

Doravirin utviste en EC_{50} -verdi på $12,0 \pm 4,4$ nM mot villtype laboratoriestammer av hiv-1 ved testing i nærvær av 100 % normalt humant serum ved bruk av MT4-GFP-reporterceller. Doravirin utviste antiviral aktivitet mot et bredt utvalg med primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC_{50} -verdier som varierte fra 1,2 nM til 10,0 nM. Den antivirale aktiviteten til doravirin var ikke antagonistisk i kombinasjon med lamivudin og tenofovirdisoproksil.

Lamivudin

Den antivirale aktiviteten til lamivudin mot hiv-1 ble målt i et antall cellelinjer, inkludert monocytter og perifere mononukleære blodceller (PBMC), ved bruk av standard følsomhetstester. EC_{50} -verdier var i området fra 0,003 til 15 mikrom (1 mikrom = 0,23 mikrogram per ml). Median EC_{50} -verdier av lamivudin var 60 nM (område: 20 til 70 nM), 35 nM (område: 30 til 40 nM), 30 nM (område: 20 til 90 nM), 20 nM (område: 3 til 40 nM), 30 nM (område: 1 til 60 nM), 30 nM (område: 20 til 70 nM), 30 nM (område: 3 til 70 nM), og 30 nM (område: 20 til 90 nM) mot henholdsvis hiv-1-klader A-G og gruppe O-virus (n = 3 unntatt n = 2 for klade B). Ribavirin (50 mikrom) brukt til å behandle kronisk HCV-infeksjon, reduserte anti-hiv-1-aktiviteten til lamivudin 3,5 ganger i MT-4-celler.

Tenofovirdisoproksil

Den antivirale aktiviteten til tenofovir mot laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 ble målt i T-lymfoblastoide cellelinjer, primære monocytt-/makrofagceller og perifere blodlymfocytter. EC_{50} -verdiene for tenofovir var i området 0,04-8,5 mikrom. Tenofovir utviste antiviral aktivitet i cellekultur mot hiv-1-kladene A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} -verdier varierte fra 0,5-2,2 mikrom).

Resistens

I cellekultur

Doravirin

Doravirinresistente stammer ble selektert i cellekultur med utgangspunkt i villtype hiv-1 av ulike opphav og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerte aminosyresubstitusjoner som oppsto i RT inkluderte: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Substitusjonene V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F medførte 3,4 ganger til 70 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin. Y318F i kombinasjon med V106A, V106M, V108I eller F227C medførte større reduksjoner i følsomhet for doravirin enn Y318F alene, som medførte en 10 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin. Vanlige NNRTI-resistente mutasjoner (K103N, Y181C) ble ikke selektert i *in vitro*-studien. V106A (som ga en omtrent 19-dobling) dukket opp som en innledende substitusjon i undertype B-virus, og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Videre oppsto F227(L/C/V) eller L234I i tillegg til V106-substitusjonene (dobbelmutanter som ga en over 100-dobling).

Lamivudin

Lamivudinresistente varianter av hiv-1 har blitt selektert i cellekultur og hos pasienter behandlet med lamivudin. Genotypisk analyse viste at resistensen skyldtes en spesifikk aminosyresubstitusjon i hiv-1 RT på kodon 184 som endret metionin til enten isoleucin eller valin (M184V/I).

Tenofovirdisoproksil

Hiv-1-isolater selektert av tenofovir uttrykte en K65R-substitusjon i hiv-1 RT og utviste en 2-4 ganger reduksjon i følsomhet overfor tenofovir. I tillegg har en K70E-substitusjon i hiv-1 RT blitt selektert av

tenofovir, og resulterer i lavt redusert følsomhet overfor abakavir (ABC), emtricitabin (FTC), lamivudin og tenofovir.

I kliniske studier

Behandlingsnaive voksne pasienter

Doravirin

Fase 3-studiene DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD inkluderte tidligere ubehandlede pasienter (n = 747) hvor følgende NNRTI-substitusjoner var en del av eksklusjonskriteriene: 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.

Følgende de-novo-resistens ble sett i undergruppen for resistensanalyse (pasienter med hiv-1-RNA mer enn 400 kopier per ml ved virologisk svikt eller ved tidlig studieavbrudd, med resistensdata).

Tabell 3. Resistensutvikling opp til uke 96 i populasjonen med protokolldefinert virologisk svikt + populasjonen med tidlig seponering

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +NRTI* (383)	DRV+r +NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Vellykket genotype, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens mot				
DOR eller kontroll (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-rygggrad	2**	0	6	5
kun M184I/V	2	0	4	4
kun K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTI i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
**Pasienter fikk FTC/TDF				
ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir, EFV=efavirenz, RAM=resistensassosiert mutasjon,EFV=efavirenz				

Resistenssubstitusjoner forbundet med doravirin som oppsto i RT inkluderte én eller flere av følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Virologisk suppresserte voksne pasienter

DRIVE-SHIFT-studien inkluderte virologisk suppresserte pasienter (N = 670) uten tidligere behandlingssvikt (se avsnittet Klinisk erfaring). Dokumentert fravær av genotypisk resistens (før oppstart av første behandling) mot doravirin, lamivudin og tenofovir var en del av inklusjonskriteriene for pasienter som byttet fra et proteasehemmer- eller INI-basert regime. Ekskluderende NNRTI-substitusjoner var de som er listet ovenfor (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med unntak av substitusjonene RT K103N, G190A og Y181C (godtatt i DRIVE-SHIFT). Dokumentasjon på resistensgenotyping før behandling var ikke et krav for pasienter som byttet fra et NNRTI-basert regime.

I den kliniske studien DRIVE-SHIFT utviklet ingen pasienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF i løpet av de første 48 ukene (umiddelbart bytte, N = 447) eller 24 ukene (utsatt bytte, N = 209) av behandling med Delstrigo. Én pasient utviklet RT M184M/I-mutasjon og fenotypisk resistens mot 3TC og FTC under behandling med baseline-regime. Ingen av de 24 pasientene (11 i gruppen med umiddelbart bytte, 13 i gruppen med utsatt bytte) med NNRTI-mutasjoner ved baseline (RT K103N, G190A eller Y181C) opplevde virologisk svikt frem til og med uke 48 eller på seponeringstidspunktet.

Pediatriske forsøkspersoner

I den kliniske studien IMPAACT 2014 (protokoll 027) oppfylte ingen forsøksperson som var virologisk undertrykt ved baseline kriteriene for resistensanalyse. Ett behandlingsnaivt individ som oppfylte de protokolldefinerte kriteriene for virologisk svikt (definert som 2 påfølgende plasma hiv-1 RNA-testresultater ≥ 200 kopier/ml ved eller etter uke 24) ble evaluert for utvikling av resistens; ingen fremvekst av genotypisk eller fenotypisk resistens mot doravirin, lamivudin eller tenofovir ble påvist.

Kryssresistens

Ingen signifikant kryssresistens har blitt vist mellom doravirinresistente hiv-1-varianter og lamivudin/emtricitabin eller tenofovir, eller mellom lamivudin- eller tenofovirresistente varianter og doravirin.

Doravirin

Doravirin har vært vurdert i et begrenset antall pasienter med NNRTI-resistens (K103N $n = 7$, G190A $n = 1$). Suppresjon til < 40 kopier/ml ved uke 48 forekom hos alle pasientene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt.

Laboratoriestammer med hiv-1 som har de vanlige NNRTI-assosierte mutasjonene K103N-, Y181C- eller K103N/Y181C-substitusjonene i RT, utviser mindre enn en 3 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin sammenlignet med villtypevirus, evaluert i nærvær av 100 % normalt humant serum. I *in vitro*-studier kunne doravirin undertrykke følgende NNRTI-assosierte substitusjoner: K103N, Y181C og G190A under klinisk relevante konsentrasjoner.

Et panel med 96 ulike kliniske isolater som inneholdt NNRTI-assosierte mutasjoner ble evaluert for følsomhet for doravirin i nærvær av 10 % føtalt bovint serum. Kliniske isolater som inneholdt Y188L-substitusjonen eller V106-substitusjoner i kombinasjon med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F, utviste en større enn 100 ganger redusert følsomhet for doravirin. Andre substitusjoner førte til en 5-10-dobling (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevansen av en 5-10 ganger reduksjon av følsomhet er ikke kjent.

Behandlingsrelaterte doravirinresistensassosierte substitusjoner kan medføre kryssresistens mot efavirenz (EFV), rilpivirin, nevirapin og etravirin. Av de 8 pasientene som utviklet et høyt nivå av doravirinresistens i de pivotale studiene, hadde 6 fenotypisk resistens mot EFV og nevirapin, 3 mot rilpivirin og 3 hadde delvis resistens mot etravirin basert på Monogram Phenosense-testen.

Lamivudin

Kryssresistens er sett blant nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer). M184I/V-lamivudinresistensmutasjonen medfører resistens mot emtricitabin. Lamivudinresistente hiv-1-mutanter var også kryssresistente overfor didanosin (ddI). Hos noen pasienter behandlet med zidovudin og didanosin, har isolater med resistens overfor flere RT-hemmere, inkludert lamivudin, oppstått.

Tenofovirdisoproksil

Kryssresistens er sett blant NRTIer. K65R-substitusjonen i hiv-1 RT selektert av tenofovir er også selektert hos noen hiv-1-infiserte pasienter behandlet med abakavir eller didanosin. Hiv-1-isolater med K65R-substitusjonen viste også redusert følsomhet overfor emtricitabin og lamivudin. Kryssresistens blant disse NRTIene kan derfor forekomme hos pasienter med virus som har K65R-substitusjonen. K70E-substitusjonen selektert klinisk av tenofovirdisoproksil førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin og tenofovir. Hiv-1-isolater fra pasienter ($n = 20$) med hiv-1 som uttrykte gjennomsnittlig 3 zidovudinassosierte aminosyresubstitusjoner i RT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F eller K219Q/E/N), viste en 3,1 ganger reduksjon i følsomhet overfor tenofovir. Pasienter med virus som uttrykte L74V RT-substitusjon uten zidovudinresistensassosierte substitusjoner ($n = 8$) hadde redusert respons på tenofovirdisoproksil. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med virus som uttrykte en Y115F-substitusjon ($n = 3$), Q151M-substitusjon ($n = 2$) eller T69-insersjon ($n = 4$) i hiv-1 RT, som alle hadde redusert respons i kliniske studier.

Klinisk erfaring

Behandlingsnaive voksne pasienter

Effekt av doravirin er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte fase 3-studier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-infiserte pasienter som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler (n = 1494). Se avsnittet Resistens for NNRTI-substitusjoner som var del av eksklusjonskriteriene.

I DRIVE-FORWARD ble 766 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg én gang daglig, hver i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC) valgt av utprøver. Ved baseline var medianalderen til pasientene 33 år (variasjon 18 til 69 år), 86 % hadde CD4⁺ T-celleverdi større enn 200 celler per mm³, 84 % var menn, 27 % var ikke-hvite, 4 % hadde koinfeksjon med hepatitt B og/eller C, 10 % hadde tidligere hatt aids, 20 % hadde hiv-1 RNA større enn 100 000 kopier per ml, 13 % fikk ABC/3TC og 87 % fikk FTC/TDF. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

I DRIVE-AHEAD ble 728 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (EFV/FTC/TDF) én gang daglig. Ved baseline var medianalderen til pasientene 31 år (variasjon 18-70 år), 85 % var menn, 52 % var ikke-hvite, 3 % hadde koinfeksjon med hepatitt B eller C, 14 % hadde tidligere hatt aids, 21 % hadde hiv-1 RNA > 100 000 kopier per ml og 12 % hadde CD4⁺ T-celleverdi < 200 celler per mm³. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

Utfall ved uke 48 og uke 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabell 4. De doravirinbaserte regimene utviste konsistent effekt på tvers av demografiske og prognostiske faktorer ved baseline.

Tabell 4: Effekterespons (< 40 kopier/ml, Snapshot-tilnærming) i de pivotale studiene

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uke 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differanse (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Uke 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differanse (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Utfall ved uke 48 (< 40 kopier/ml) etter baseline-faktorer				
Hiv-1 RNA kopier/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4-celleantall, celler/mikrol				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-bakgrunnsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Virusundergruppe				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ikke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gjennomsnittlig endring av CD4 fra baseline				
uke 48	193	186	198	188
uke 96	224	207	238	223

*For uke 96 ble enkelte pasienter med manglende hiv-1 RNA ekskludert fra analysen.

Virologisk suppresserte voksne pasienter

Effekten av å bytte fra et baseline-regime bestående av to nukleoside revers transkriptasehemmere i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer eller kobicistat-boostret elvitegravir eller en NNRTI til Delstrigo, ble evaluert i en randomisert åpen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte ha hatt virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på baseline-regimet i minst 6 måneder før studieinkludering, uten tidligere virologisk svikt, samt dokumentert fravær av RT-substitusjoner som medfører resistens mot doravirin, lamivudin og tenofovir (se avsnittet Resistens). Pasientene ble randomisert til å enten bytte til Delstrigo ved baseline [N = 447, gruppe med umiddelbart bytte (immediate switch group, ISG)] eller å bli på baseline-regimet til uke 24 og deretter bytte til Delstrigo [N = 223, gruppe med utsatt bytte (delayed switch group, DSG)]. Ved baseline var medianalderen til pasientene 43 år, 16 % var kvinner og 24 % var ikke-hvite.

I DRIVE-SHIFT-studien ble et umiddelbart bytte til Delstrigo vist å være ikke underlegent ved uke 48 sammenlignet med å fortsette på baseline-regimet til uke 24, vurdert ved andel pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultater er vist i tabell 5. Samsvarende resultater ble sett for sammenligningen ved studieuke 24 i hver behandlingsgruppe.

Tabell 5: Effekterespons (Snapshot-tilnærming) i DRIVE-SHIFT-studien

Utfall	Delstrigo én gang daglig ISG uke 48 N = 447	Baseline-regime DSG uke 24 N = 223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, differanse (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline-regime		
Ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostret elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline CD4 ⁺ T-celleantall (celler/mm ³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml†	3 %	4 %
Ingen virologiske data innen tidsvinduet	8 %	3 %
Avbrøt studien grunnet bivirkning eller død ‡	3 %	0
Avbrøt studien av andre årsaker§	4 %	3 %
I studien, men manglende data i vinduet	0	0
*95 % KI for behandlingsdifferansen ble beregnet med stratum-justert Mantel-Haenszel-metode.		
†Inkluderer pasienter som seponerte studiebehandling eller avbrøt studien før uke 48 for ISG eller før uke 24 for DSG på grunn av mangel på eller tap av effekt, og pasienter med hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml i uke 48-vinduet for ISG og i uke 24-vinduet for DSG.		
‡Inkluderer pasienter som seponerte på grunn av bivirkning eller død hvis dette førte til ingen virologiske data på behandlingen i det spesifiserte vinduet.		
§Andre årsaker inkluderer: kunne ikke følges opp, manglende etterlevelse med studiebehandling, bestemt av legen, protokollavvik, avbrutt av pasienten.		
Baseline-regime = ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer (spesifikt atazanavir, darunavir eller lopinavir) eller kobicistat-boostret elvitegravir eller NNRTI (spesifikt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver administrert med to NRTI.		

Seponering på grunn av bivirkninger

I DRIVE-AHEAD var det en mindre andel pasienter som seponerte på grunn av en bivirkning ved uke 48 i gruppen som fikk Delstrigo (3,0 %) sammenlignet med gruppen som fikk EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Pediatrik populasjon

Effekten av DOR/3TC/TDF ble vurdert i en åpen, enkeltarmsstudie med hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år (IMPAACT 2014 (protokoll 027)).

Ved baseline var medianalderen til forsøkspersonene 15 år (område: 12 til 17), 58 % var kvinner, 78 % var asiatiske og 22 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse, og median CD4⁺ T-celleantall var 713 celler per mm³ (område: 84 til 1397). Etter bytte til DOR/3TC/TDF forble 95 % (41/43) av virologisk undertrykte forsøkspersoner undertrykte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 24 og 93 % (40/43) forble undertrykte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 48.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Delstrigo i én eller flere undergrupper av den pediatriske

populasjonen ved behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Administrering av enkeltdose med én tablett doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil til friske frivillige (N = 24) under fastende forhold ga tilsvarende eksponeringer for doravirin, lamivudin og tenofovir som administrering av doravirintabletter (100 mg), lamivudintabletter (300 mg) og tenofovirdisoproksiltabletter (245 mg). Administrering av én tablett Delstrigo med et fettriakt måltid til friske frivillige førte til en økning av doravirins C_{24} på 26 %. AUC og C_{max} ble ikke påvirket i betydelig grad. Lamivudins C_{max} ble redusert med 19 % med et fettriakt måltid, mens AUC ikke ble påvirket i betydelig grad. Tenofovirs C_{max} ble redusert med 12 %, og AUC økte med 27 % med et fettriakt måltid. Disse forskjellene i farmakokinetikk er ikke klinisk relevante.

Doravirin

Farmakokinetikken til doravirin ble undersøkt hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Farmakokinetikken til doravirin er lik hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Steady state ble for det meste nådd ved dag 2 ved dosering én gang daglig, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,4 for AUC_{0-24} , C_{max} og C_{24} . Farmakokinetikken til doravirin ved steady state etter administrering av 100 mg én gang daglig til hiv-1-infiserte pasienter, basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er oppført nedenfor.

Parameter GM (% CV)	AUC_{0-24} mikrog•t/ml	C_{max} mikrog/ml	C_{24} mikrog/ml
Doravirin 100 mg én gang daglig	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometrisk gjennomsnitt, % CV: geometrisk variasjonskoeffisient

Absorpsjon

Etter peroral dosering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner 2 timer etter dosering. Doravirin har en estimert absolutt biotilgjengelighet på omtrent 64 % for tablettene på 100 mg.

Distribusjon

Basert på administrering av en intravenøs mikrodose, er distribusjonsvolumet til doravirin 60,5 l. Doravirin er omtrent 76 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data, metaboliseres doravirin hovedsakelig via CYP3A.

Eliminasjon

Doravirin

Doravirin har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på omtrent 15 timer. Doravirin elimineres hovedsakelig via oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4. Biliær ekskresjon av uforandret legemiddel kan bidra til eliminasjonen av doravirin, men denne eliminasjonsveien forventes ikke å være signifikant. Ekskresjon av uforandret legemiddel via urinen er liten.

Lamivudin

Etter peroral administrering blir lamivudin raskt absorbert og bredt distribuert. Etter peroral administrering av lamivudin 300 mg én gang daglig i 7 dager til 60 friske frivillige, var C_{max} ved steady-state ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mikrogram per ml (gjennomsnitt $\pm$ SD) og 24-timers AUC ved steady-state ($AUC_{24,ss}$) var $8,87 \pm 1,83$ mikrog•timer per ml. Plasmaproteinbindingsgraden var lav. Omtrent 71 % av en intravenøs dose med lamivudin blir gjenfunnet som uforandret legemiddel i

urinen. Metabolisme av lamivudin er en underordnet eliminasjonsvei. Hos mennesker er den eneste kjente metabolitten en transsulfoksidmetabolitt (omtrent 5 % av en peroral dose etter 12 timer). I de fleste enkeltdosestudiene hos hiv-1-infiserte pasienter eller friske frivillige med serumprøver tatt i 24 timer etter dosering, varierte den observerte gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) fra 5 til 7 timer. Hos hiv-1-infiserte pasienter var total clearance $398,5 \pm 69,1$ ml/min (gjennomsnitt $\pm$ SD).

Tenofovirdisoproksil

Etter peroral administrering av en enkeltdose tenofovirdisoproksil på 245 mg til hiv-1-infiserte pasienter i fastende tilstand, ble $C_{\max}$ nådd på én time. Verdier for $C_{\max}$ og AUC var henholdsvis $0,30 \pm 0,09$ mikrogram per ml og $2,29 \pm 0,69$ mikrog•t per ml. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoproksil hos fastende personer er omtrent 25 %. Mindre enn 0,7 % av tenofovir bindes til humane plasmaproteiner *in vitro* i området 0,01 til 25 mikrogram per ml. Omtrent 70-80 % av en intravenøs dose med tenofovir blir gjenfunnet som uforandret legemiddel i urinen innen 72 timer etter dosering. Tenofovir elimineres ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon, med en renal clearance hos voksne med CrCl større enn 80 ml per minutt på $243,5 \pm 33,3$ ml per minutt (gjennomsnitt $\pm$ SD). Etter peroral administrering var den terminale halveringstiden til tenofovir omtrent 12 til 18 timer. *In vitro*-studier har vist at hverken tenofovirdisoproksil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene.

Nedsatt nyrefunksjon

Doravirin

Renal ekskresjon av doravirin er liten. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med 8 pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, var eksponeringen for doravirin etter en enkeltdose 31 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med CrCl mellom 17 og 317 ml/min, hadde ikke nyrefunksjon noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til doravirin. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 4.2).

Lamivudin

Studier med lamivudin viser at plasmakonsentrasjoner (AUC) er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Ut fra data for lamivudin, anbefales ikke Delstrigo til pasienter med CrCl < 50 ml/min.

Tenofovirdisoproksil

Farmakokinetiske parametre for tenofovir ble bestemt etter administrering av en enkeltdose tenofovirdisoproksil på 245 mg til 40 voksne personer uten hivinfeksjon med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon definert i henhold til CrCl ved baseline (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min, lett nedsatt når CrCl = 50-79 ml/min, moderat nedsatt når CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt når CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon, økte gjennomsnittlig (%CV) eksponering for tenofovir fra 2185 (12 %) ng•t/ml hos personer med CrCl > 80 ml/min til 3064 (30 %) ng•t/ml, 6009 (42 %) ng•t/ml og 15 985 (45 %) ng•t/ml hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til tenofovir hos voksne personer med CrCl < 10 ml/min som ikke får hemodialyse og hos personer med terminal nyresvikt som får peritoneal- eller andre former for dialyse, er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Doravirin

Doravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig av leveren. Det var ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til doravirin i en studie som sammenlignet 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child-Pugh klasse B, hovedsakelig grunnet økt score for encefalopati og ascites) med 8 pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter

med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Lamivudin

De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin er ikke bestemt hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetiske parametre ble ikke endret med synkende leverfunksjon. Sikkerhet og effekt av lamivudin er ikke etablert ved dekompensert leversykdom.

Tenofovirdisoproksil

Farmakokinetikken til tenofovir etter en dose tenofovirdisoproksil på 245 mg er undersøkt hos ikke-hivinfiserte frivillige med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofovir mellom personer med nedsatt leverfunksjon og frivillige som ikke hadde nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Gjennomsnittlig doravirineksponering var lik hos 54 pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år og som veide minst 35 kg som fikk doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil IMPAACT 2014 (protokoll 027) i forhold til voksne etter administrering av doravirin/lamivudin/doravirin. tenofovirdisoproksil. Eksponeringen av lamivudin og tenofovir hos pediatriske forsøkspersoner etter administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil var lik den hos voksne etter administrering av lamivudin og tenofovirdisoproksil (tabell 6).

Tabell 6: Steady state farmakokinetikk for doravirin, lamivudin og tenofovir etter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil hos hiv-infiserte pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år og som veier minst 35 kg

Parameter*	Doravirin [†]	Lamivudin [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (mikrog•t/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{max} (mikrog/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (mikrog/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)
*Presentert som geometrisk gjennomsnitt (% CV: geometrisk variasjonskoeffisient) [†] Fra populasjons-PK-analyse (n=54) [‡] Fra intensiv PK-analyse (n=10) Forkortelser: AUC=areal under tidskoncentrasjonskurven; C _{max} =maksimal konsentrasjon; C ₂₄ = konsentrasjon ved 24 timer			

Eldre

Selv om et begrenset antall deltagere over 65 år var inkludert (n = 36), har det ikke blitt identifisert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin hos pasienter som er minst 65 år sammenlignet med pasienter under 65 år i en fase 1-studie eller i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Farmakokinetikken til lamivudin og tenofovir er ikke undersøkt hos personer eldre enn 65 år. Ingen dosejustering er nødvendig.

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin, lamivudin og tenofovir er identifisert mellom menn og kvinner.

Etnisitet

Doravirin

Ingen klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert ut fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av doravirin hos friske og hiv-1-infiserte pasienter.

Lamivudin

Det er ingen signifikante eller klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til lamivudin.

Tenofovirdisoproksil

Det var ikke tilstrekkelig antall fra andre etniske grupper enn hvite for å bestemme potensielle farmakokinetiske forskjeller mellom disse populasjonene på en adekvat måte etter administrering av tenofovirdisoproksil.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Doravirin

Reproduksjonsstudier med oralt administrert doravirin har blitt utført i rotter og kaniner med eksponeringer omtrent 9 ganger (rotter) og 8 ganger (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (RHD), uten noen effekt på embryoføtal (rotter og kaniner) eller pre-/postnatal (rotter) utvikling. Studier med drektige rotter og kaniner viste at doravirin overføres til fosteret gjennom morkaken, med føtale plasmakonsentrasjoner på opptil 40 % (kaniner) og 52 % (rotter) av maternell konsentrasjon sett på drektighetsdag 20.

Doravirin ble skilt ut i melken til lakterende rotter etter oral administrering, med konsentrasjon i melken omtrent 1,5 ganger konsentrasjonen i maternelt plasma.

Lamivudin

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer sammenlignet med de som blir oppnådd hos mennesker. En tilsvarende effekt ble ikke sett hos rotter selv ved svært høy systemisk eksponering.

Tenofovirdisoproksil

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner viste ingen effekter på paring, fertilitet, drektighet eller føtale parametre. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid levedyktighetsindeksen og vekten til avkommet i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved maternelt toksiske doser.

Karsinogenese

Doravirin

Langvarige orale karsinogenitetsstudier med doravirin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved estimerte eksponeringer opptil 6 ganger (mus) og 7 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Lamivudin

Langvarige karsinogenitetsstudier med lamivudin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved eksponeringer opptil 12 ganger (mus) og 57 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Tenofovirdisoproksil

Orale karsinogenitetsstudier i rotter og mus viste kun en lav forekomst av duodenaltumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Disse tumorene er trolig lite relevant for mennesker.

Mutagenese

Doravirin

Doravirin var ikke gentoksisk i et *in vitro*- eller *in vivo*- testbatteri.

Lamivudin

Lamivudin var mutagent i en L5178Y-muselymfomtest og klastogent i en cytogenetisk test som brukte kultiverte humane lymfocytter. Lamivudin var ikke mutagent i en mikrobiell mutagenitetstest, i en *in vitro* celletransformasjonstest, i en mikrokjernetest med rotter, i en cytogenetisk test av beinmarg med rotter og i en test for ikke-programmert DNA-syntese i rottelever.

Tenofovirdisoproksil

Tenofovirdisoproksil var mutagent i *in vitro* muselymfomtest og negativt i en *in vitro* bakteriell mutagenitetstest (Ames test). I en *in vivo* mikrokjernetest med mus var tenofovirdisoproksil negativt ved administrering til hannmus.

Nedsatt fertilitet

Doravirin

Det var ingen effekt på fertilitet, paringsevne eller tidlig embryoutvikling når doravirin ble gitt til rotter opptil 7 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD.

Lamivudin

Lamivudin påvirket ikke mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter.

Tenofovirdisoproksil

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner viste ingen effekter på paring, fertilitet, drektighet eller føtale parametre.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Doravirin

Administrering av doravirin i toksisitetsstudier med dyr var ikke forbundet med toksisitet.

Lamivudin

Administrering av lamivudin i toksisitetsstudier med dyr i høye doser var ikke forbundet med større organtoksisitet. Ved høyeste doseringsnivå ble det observert mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon med enkelte reduksjoner i levervekt. De klinisk relevante effektene som ble bemerket var reduksjon i antall røde blodceller og nøytropeni.

Tenofovirdisoproksil

Funn i toksisitetsstudier med gjentatt dosering i rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer større enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk, inkluderte endringer i nyrer og skjelett og en reduksjon av serumfosfatkonsentrasjonen. Skjelettoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert beintetthet (BMD) (rotter og hunder). Beintoksisitet hos unge voksne rotter og hunder forekom ved eksponeringer ≥ 5 ganger eksponering hos pediatriske eller voksne pasienter. Beintoksisitet forekom hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funnene i studiene med rotter og aper indikerte at det var substansrelatert reduksjon i absorpsjon av fosfat i tarmen med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)
Hypromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silika, kolloidal, vannfri (E551)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Karnaubavoks (E903)
Hypromellose (E464)
Jernoksid, gult (E172)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i tett lukket originalboks for å beskytte mot fuktighet. Tørkemidlet skal ikke fjernes. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder en boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en barnesikret lukkeanordning med tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018
Dato for siste fornyelse: 23. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovirdisoproksil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser à 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk. Svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Delstrigo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Boksetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofoviridisoprosil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1333/001

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Delstrigo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Delstrigo
3. Hvordan du bruker Delstrigo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Delstrigo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Delstrigo er og hva det brukes mot

Hva Delstrigo er

Delstrigo brukes til å behandle hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antiretrovirale legemidler.

Delstrigo inneholder virkestoffene:

- Doravirin - en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)
- Lamivudin - en nukleosidanalogs revers transkriptasehemmer (NRTI)
- Tenofovirdisoproksil - en nukleosidanalogs revers transkriptasehemmer (NRTI)

Hva Delstrigo brukes mot

Delstrigo brukes til å behandle hivinfeksjon hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg. Hiv er viruset som forårsaker aids (ervert immunsviktsyndrom). Du skal ikke bruke Delstrigo dersom legen din har fortalt deg at viruset som forårsaker infeksjonen din er resistent overfor noen av legemidlene i Delstrigo.

Hvordan Delstrigo virker

Delstrigo virker ved å hindre at hiv lager flere virus i kroppen din. Dette hjelper ved å:

- redusere mengden hiv i blodet (dette kalles virusbyrden)
- øke antallet hvite blodceller som kalles CD4⁺ T. Dette kan styrke immunforsvaret ditt. Dette kan redusere din risiko for å dø tidlig eller for å pådra deg infeksjoner, fordi immunforsvaret ditt er svekket.

2. Hva du må vite før du bruker Delstrigo

Bruk ikke Delstrigo

- dersom du er allergisk overfor doravirin, lamivudin eller tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du bruker noen av følgende legemidler:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler mot epilepsi)
 - rifampicin, rifapentin (legemidler mot tuberkulose)
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst), eller produkter som inneholder dette
 - mitotan (et kreftlegemiddel)
 - enzalutamid (et legemiddel mot prostatakreft)
 - lumakaftor (et legemiddel mot cystisk fibrose)

Bruk ikke Delstrigo dersom det ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Delstrigo. Se også listen i avsnittet «Andre legemidler og Delstrigo».

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Delstrigo.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i forbindelse med behandling med Delstrigo. Slutt å bruke Delstrigo og kontakt lege umiddelbart dersom du oppdager noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene, beskrevet i avsnitt 4.

Forverring av hepatitt B-infeksjon

Dersom du har både hiv- og hepatitt B-virus-infeksjon, kan du få en forverring av hepatitten dersom du slutter å bruke Delstrigo. Du kan ha behov for blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Diskuter din hepatitt B-behandling med legen din.

Nye eller forverrede nyreproblemer, inkludert nyresvikt

Dette kan skje hos noen personer som bruker Delstrigo. Legen vil ta blodprøver for å undersøke nyrefunksjonen din før og under behandling med Delstrigo.

Skjelettproblemer

Dette kan skje hos noen personer som bruker Delstrigo. Skjelettproblemer omfatter beinsmerter, og beinmykning eller -fortynning (som kan føre til brudd). Ledd- eller muskelsmerter eller muskelsvakhet kan også oppstå. Legen kan måtte gjøre ytterligere tester for å undersøke beina dine.

Immun reaktiveringssyndrom

Dette kan oppstå når du begynner å ta ethvert hivlegemiddel, inkludert Delstrigo. Immunforsvaret ditt blir sterkere og begynner å bekjempe infeksjoner som har vært skjult i kroppen din lenge. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen nye symptomer etter at du har begynt å ta hivlegemidlet ditt.

Autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) kan også forekomme etter at du har startet med legemidler for din hivinfeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg. Bruk av Delstrigo hos barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Delstrigo

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi andre legemidler kan påvirke hvordan Delstrigo virker og Delstrigo kan også påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker.

Det er enkelte legemidler som du ikke må ta sammen med Delstrigo. Se listen i avsnittet «Bruk ikke Delstrigo».

Snakk med lege før du tar følgende legemidler sammen med Delstrigo, siden legen kan måtte endre legemiddeldosene du tar:

- bosentan (et legemiddel mot lungesykdom)
- dabrafenib (et legemiddel mot hudkreft)
- lesinurad (et legemiddel mot gikt)
- modafinil (et legemiddel for å behandle overdreven søvnighet)
- nafcillin (et legemiddel mot noen bakterieinfeksjoner)
- rifabutin (et legemiddel mot noen bakterieinfeksjoner, som tuberkulose)
- telotristatetyl (et legemiddel mot diaré hos personer med karsinoid syndrom)
- tioridazin (et legemiddel for behandling av psykiatriske lidelser, som schizofreni)

Dersom legen din bestemmer at du bør ta disse legemidlene sammen med Delstrigo, vil legen forskrive en 100 mg tablett med doravirin som skal tas daglig, omtrent 12 timer etter din dose med Delstrigo.

Det kan hende at legen undersøker blodverdiene dine og overvåker for bivirkninger mens du tar følgende legemidler sammen med Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (legemidler som brukes til å behandle hepatitt C-infeksjon)
- sirolimus (et legemiddel som brukes for å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon)
- sofosbuvir/velpatasvir (legemidler som brukes til å behandle hepatitt C-infeksjon)
- takrolimus (et legemiddel som brukes for å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon)
- legemidler (vanligvis flytende) som inneholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (slik som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom disse tas jevnlig

Graviditet og amming

Snakk med lege om risiko og nytte av å ta Delstrigo dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det anbefales å unngå å bruke Delstrigo under graviditet. Dette er fordi det ikke har blitt undersøkt ved graviditet, og det er ikke kjent om Delstrigo kan skade barnet mens du er gravid.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Utvis forsiktighet ved kjøring, sykling eller bruk av maskiner dersom du føler deg trett, svimmel eller søvnig etter å ha tatt dette legemidlet.

Delstrigo tabletter inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor laktose, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Delstrigo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Delstrigo er et komplett regime som tas som én enkelt tablett for å behandle hivinfeksjon.

Hvor mye du skal ta

Anbefalt dose er 1 tablett én gang daglig. Hvis du tar visse typer legemidler, kan det hende at legen må endre mengden doravirin du tar. Se avsnittet «Andre legemidler og Delstrigo» for en liste over legemidler.

Hvordan legemidlet tas

- Svelg tabletten hel (ikke knus eller tygg den).
- Dette legemidlet kan tas med mat eller mellom måltider.

Dersom du tar for mye av Delstrigo

Ikke ta mer enn anbefalt dose. Dersom du tar mer ved et uhell, kontakt lege.

Dersom du har glemt å ta Delstrigo

- Det er viktig at du ikke glemmer eller hopper over noen doser med Delstrigo.
- Dersom du glemmer en dose, ta den så snart du kommer på det. Hvis neste dose skal tas innen 12 timer, skal du ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tid. Fortsett deretter behandlingen som tidligere.
- Ikke ta to doser med Delstrigo samtidig som erstatning for en glemt dose.
- Hvis du er usikker på hva du skal gjøre, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Delstrigo

- Ikke gå tom for Delstrigo. Hent ut på resepten din eller snakk med lege før du er tom for Delstrigo.

Dersom du avbryter behandling med Delstrigo, vil legen din sjekke helsen din ofte og ta regelmessige blodprøver i flere måneder for å undersøke hivinfeksjonen. Dersom du har hiv- og hepatitt B-infeksjon, er det spesielt viktig at du ikke avbryter behandling med Delstrigo uten å snakke med lege først. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som tyder på at hepatitten har blitt forverret etter å ha avbrutt behandling med lamivudin eller tenofoviridisoproksil (to av de tre virkestoffene i Delstrigo). Dersom Delstrigo avbrytes, kan legen din anbefale deg å fortsette hepatitt B-behandling. Du kan ha behov for blodprøver for å undersøke hvordan leveren din fungerer i 4 måneder etter at behandlingen er avbrutt. Hos noen pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose, anbefales det ikke å avbryte behandlingen, siden dette kan føre til forverring av hepatitt, som kan være livstruende.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ikke stopp å ta dette legemidlet uten først å ha snakket med lege.

Slutt å bruke Delstrigo og kontakt lege umiddelbart dersom du oppdager noen av følgende symptomer: rødlige målskive-lignende eller sirkulære flekker uten hevelse på overkroppen, ofte med blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan oppstå etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheten av disse reaksjonene kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Andre bivirkninger som kan oppstå

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer:

- unormale drømmer, vansker med å sovne (insomni)
- hodepine, svimmelhet, søvnighet
- hoste, nesesyntomer
- kvalme, diaré, magesmerter, oppkast, luft i magen (promping)
- hårtap, utslett
- muskelsyntomer (smerter, stivhet)
- trøtthet, feber

Blodprøver kan også vise:

- økt nivå av leverenzzymer (ALAT)

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:

- mareritt, depresjon, angst, irritabilitet, forvirring, selvmordstanker
- konsentrasjonsvansker, hukommelsesproblemer, prikking i hender og føtter, stive muskler, dårlig søvnkvalitet
- høyt blodtrykk
- forstoppelse, ubehag i magen, hoven eller oppblåst mage (abdominal distensjon), fordøyelsesbesvær, myk avføring, magekramp, hyppig avføring, betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (som gir magesmerter, oppkast)
- kløe
- leddsmerter, nedbrytning av muskelvev, muskelsvakhhet
- svakhetsfølelse, generell uvelhetsfølelse

Blodprøver kan også vise:

- redusert antall hvite blodceller i blodet (nøytropeni)
- redusert antall røde blodceller i blodet (anemi)
- redusert nivå av blodplater i blodet (du kan blø lettere)
- redusert nivå av fosfat
- redusert nivå av kalium i blodet
- økt nivå av kreatinin i blodet
- økt nivå av leverenzzymer (ASAT)
- økt nivå av lipase
- økt nivå av amylase
- redusert nivå av hemoglobin

Muskelsmerter, muskelsvakhhet og reduksjon av kalium eller fosfat i blodet kan oppstå på grunn av skade på nyretubuliceller.

Sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 1 000 personer:

- aggresjon, hallusinasjoner, tilpasningsvansker, humørendringer, søvngjengeri
- pustevansker, forstørrede mandler
- følelse av ufullstendig avføring
- forstørret lever eller fettlever, gul hud eller øyne, smerter i magen forårsaket av leverbetennelse
- betennelse i huden på grunn av allergi, rødhet på kinn, nese, hake eller panne, kuler eller kviser i ansiktet, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals
- muskelsvakhhet, svekking av skjelettet (kan føre til beinsmerter og noen ganger brudd)
- nyreskade, nyrestein, nyresvikt, skade på nyretubuliceller, nyreskade, store mengder urin og tørste
- smerter i brystet, kuldefølelse, smerter, tørste

Blodprøver kan også vise:

- redusert nivå av magnesium

- melkesyreacidose (opphopning av melkesyre i blodet)
- økt nivå av kreatinfosfokinase

Svært sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer:

Blodprøver kan også vise:

- manglende evne hos ryggmargen til å produsere nye røde blodceller (aplasi av røde blodceller)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Delstrigo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP.
- Boksen inneholder et tørkemiddel som beskytter tablettene mot fuktighet. Det kan være mer enn én i flasken. Behold tørkemidlet i boksen og ikke kast det før du har tatt alle tablettene.
- Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Delstrigo

- Virkestoffer er 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium E468, hypromelloseacetatsuksinat, magnesiumstearat E470b, mikrokrySTALLinsk cellulose E460, kolloidal, vannfri silika E551, natriumstearyl fumarat. Tablettene er filmdrasjert med et drasjeringsmateriale som inneholder følgende innholdsstoffer: karnaubavoks E903, hypromellose E464, gult jernoksid E172, laktosemonohydrat, titandioksid E171 og triacetin E1518.

Hvordan Delstrigo ser ut og innholdet i pakningen

Delstrigo er tilgjengelig som en gul, oval filmdrasjert tablett, og er preget med firmalogo og 776 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.