

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu, 300 mg lamivudínu (3TC) a 245 mg tenofovir-dizoproxil vo forme tenofovir-dizoproxil-fumarátu (TDF).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 8,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žltá tableta oválneho tvaru s rozmermi 21,59 mm x 11,30 mm s vytlačeným logom spoločnosti a „776“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Delstrigo je indikovaný na liečbu dospelých pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) bez predchádzajúceho alebo súčasného dôkazu rezistencie na lieky triedy nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), lamivudín alebo tenofovir (pozri časti 4.4 a 5.1).

Delstrigo je indikovaný aj na liečbu dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg infikovaných HIV-1 bez predchádzajúceho alebo súčasného dôkazu rezistencie na lieky triedy NNRTI, lamivudín alebo tenofovir a u ktorých sa objavili toxicity, ktoré vylučujú použitie iných režimov, ktoré neobsahujú tenofovir-dizoproxil (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Delstriga je jedna 100/300/245 mg tableta, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Úprava dávkovania

Ak sa Delstrigo podáva súbežne s rifabutínom, dávka doravirínu sa má zvýšiť na 100 mg dvakrát denne. To sa dosiahne pridaním jednej 100 mg tablety doravirínu (ako samostatného lieku), ktorá sa má užiť s odstupom približne 12 hodín po podaní dávky Delstriga (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie doravirínu s inými stredne silnými induktormi CYP3A sa nehodnotilo, ale očakávajú sa znížené koncentrácie doravirínu. Ak sa súbežnému podávaniu s inými stredne silnými induktormi CYP3A (napr. dabrafenib, lezinurad, bosentan, tioridazín, nafcilín, modafinil,

etyltelotristát) nedá vyhnúť, má sa užívať jedna 100 mg tableta doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky Delstriga (pozri časť 4.5).

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku Delstriga do 12 hodín od zvyčajného času užívania, Delstrigo má užiť hneď ako je to možné a ďalej pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime. Ak sa pacient oneskorí s dávkou Delstriga o viac ako 12 hodín, nemá užiť vynechanú dávku, ale má užiť nasledujúcu dávku v pravidelne naplánovanom čase. Pacient nemá užiť naraz 2 dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití doravirínu, lamivudínu a tenofovir-dizoproxililu u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nič nenasvedčuje tomu, že starší pacienti vyžadujú inú dávku ako mladší dospelí pacienti (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine sa odporúča osobitná starostlivosť kvôli zmenám súvisiacim s vekom ako napr. znížená funkcia obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) ≥ 50 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Delstriga.

S podávaním Delstriga sa nemá začať u pacientov s odhadovaným CrCl < 50 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2). Podávanie Delstriga sa má ukončiť, ak odhadovaný CrCl klesne pod 50 ml/min (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje úprava intervalu dávkovania lamivudínu a tenofovir-dizoproxililu, ktorá sa nedá dosiahnuť pomocou tablety s obsahom kombinácie týchto liečiv (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxililu. Doravirín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C). Nie je známe, či sa bude u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene zvyšovať expozícia doravirínu. Preto sa pri podávaní doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxililu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene odporúča opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Delstriga u detí mladších ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Delstrigo sa musí užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla a tableta sa musí prehltnúť celá (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmu cytochróm P450 CYP3A je kontraindikované, pretože sa očakáva významné zníženie plazmatických koncentrácií doravirínu, čo môže znížiť účinnosť Delstriga (pozri časti 4.4 a 4.5). Tieto lieky zahŕňajú, nie sú však obmedzené len na nasledujúce:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín
- rifampicín, rifapentín
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- mitotán
- enzalutamid

- lumakaftor.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Substitúcie NNRTI a používanie doravirínu

Doravirín sa nehodnotil u pacientov s predchádzajúcim virologickým zlyhaním pri ktorejkoľvek inej antiretrovírusovej liečbe. Mutácie súvisiace s NNRTI zistené počas skríningu boli súčasťou kritérií na vylúčenie zo štúdií fázy 2b/3. Prelomový bod pre zníženie citlivosti vyvolané rôznymi substitúciami NNRTI, ktoré je spojené so znížením klinickej účinnosti, nebol stanovený (pozri časť 5.1). Neexistuje dostatočný klinický dôkaz na podporu používania doravirínu u pacientov infikovaných HIV-1 s dokázanou rezistenciou na lieky triedy NNRTI.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Počas používania po uvedení režimov obsahujúcich doravirín na trh boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, režimy obsahujúce doravirín sa majú okamžite vysadiť a má sa zvážiť náhradná liečba (podľa potreby). Klinický stav pacienta sa má starostlivo sledovať a má sa začať s vhodnou liečbou. Pokiaľ sa u pacienta počas používania režimov obsahujúcich doravirín objavila závažná reakcia, ako je TEN, liečba režimami obsahujúcimi doravirín sa u tohto pacienta už nikdy nesmie obnoviť.

Závažná akútna exacerbácia hepatitídy B u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a HBV

Pred začatím antiretrovírusovej liečby majú byť všetci pacienti s HIV-1 vyšetrení na prítomnosť vírusu hepatitídy B (hepatitis B virus, HBV).

Závažná akútna exacerbácia hepatitídy B (napr. dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene) bola hlásená u pacientov, ktorí sú súbežne infikovaní HIV-1 a HBV a ukončili liečbu lamivudínom alebo tenofovir-dizoproxilom – dvoma liečivami Delstriga. Pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a HBV je potrebné starostlivo sledovať pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení počas minimálne niekoľkých mesiacov po ukončení liečby Delstrigom. Ak je to vhodné, môže sa začať liečba hepatitídy B a to najmä u pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou, pretože exacerbácia hepatitídy po liečbe môže viesť k dekompenzácii pečene a zlyhaniu pečene.

Nový výskyt alebo zhoršenie poruchy funkcie obličiek

Pri použití tenofovir-dizoproxil, liečiva Delstriga, bola hlásená porucha funkcie obličiek vrátane prípadov akútneho zlyhania obličiek a Fanconiho syndrómu (poškodenie renálnych tubulov so závažnou hypofosfatémiou).

Užívaniu Delstriga je potrebné sa vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom používaní nefrotoxických liekov (napr. vysoké dávky alebo viacero nesteroidových protizápalových liekov [nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID] súbežne) (pozri časť 4.5). U pacientov s infekciou HIV s rizikovými faktormi pre vznik dysfunkcie obličiek, ktorí sa javili stabilizovaní na tenofovir-dizoproxile, boli hlásené prípady akútneho zlyhania obličiek po začatí užívania vysokých dávok alebo viacerých NSAID súbežne. U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia a renálna substitučná liečba. V prípade potreby sa majú u pacientov s rizikom vzniku dysfunkcie obličiek zvážiť alternatívy k NSAID.

Pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí, bolesť v končatinách, zlomeniny a/alebo bolesť svalov alebo svalová slabosť môžu byť prejavmi proximálnej renálnej tubulopatie a majú byť podnetom na vyhodnotenie funkcie obličiek u rizikových pacientov.

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov stanovil odhadovaný CrCl pred začatím liečby a podľa klinickej indikácie počas liečby Delstrigom. U pacientov s rizikom dysfunkcie obličiek vrátane pacientov, u ktorých sa v minulosti pri užívaní adefovir-dipivoxilu zaznamenali renálne udalosti, sa odporúča, aby sa pred začatím podávania Delstriga stanovil odhadovaný CrCl, sérová hladina fosforu, hladina glukózy v moči a hladina proteínov v moči a počas liečby Delstrigom sa má častejšie vyhodnotiť sledovanie funkcie obličiek, ako je to vhodné na základe zdravotného stavu pacienta.

Lamivudín a tenofovir-dizoproxil sa primárne vylučujú obličkami. Podávanie Delstriga sa má ukončiť, ak odhadovaný CrCl klesne pod 50 ml/min, pretože úprava intervalu dávkovania požadovaná pre lamivudín a tenofovir-dizoproxil sa nedá dosiahnuť pomocou tablety s fixnou kombináciou dávok (pozri časť 4.2).

Úbytok kostného tkaniva a poruchy mineralizácie

Kostná minerálna hustota

V klinických skúšaniach u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 sa podávanie tenofovir-dizoproxilu spájalo s mierne väčším znížením kostnej minerálnej hustoty (bone mineral density, BMD) a nárastom biochemických markerov metabolizmu kostí, čo naznačuje zvýšenie kostného metabolizmu v porovnaní s komparátormi. U osôb dostávajúcich tenofovir-dizoproxil boli zvýšené aj sérové hladiny paratyroidálneho hormónu a vitamínu D 1,25. V ďalších štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie zníženia BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom ako súčasťou režimu obsahujúceho posilnený inhibítor proteázy.

Abnormality kostí (zriedkavo prispievajúce ku vzniku zlomenín) môžu súvisieť s proximálnou renálnou tubulopatiou.

Vplyv zmien BMD a biochemických markerov vyvolaných tenofovir-dizoproxilom na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomeniny v budúcnosti nie sú známe. Hodnotenie BMD sa má zväziť u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s patologickou zlomeninou kosti v anamnéze alebo inými rizikovými faktormi pre vznik osteoporózy alebo úbytok kostného tkaniva. Hoci sa účinok suplementácie vápnika a vitamínu D neskúmal, takáto suplementácia môže byť prospešná u všetkých pacientov. Pri podozrení na abnormality kostí je potrebné zabezpečiť náležitú konzultáciu.

Poruchy mineralizácie

V súvislosti s užívaním tenofovir-dizoproxilu boli hlásené prípady osteomalácie spojenej s proximálnou renálnou tubulopatiou, prejavujúcej sa ako bolesť kostí alebo bolesť v končatinách, ktorá môže prispieť k vzniku zlomenín. Artralgia a svalová bolesť alebo svalová slabosť sa hlásili aj v prípadoch proximálnej renálnej tubulopatie. Hypofosfatémia a osteomalácia sekundárne k proximálnej renálnej tubulopatii sa majú zväziť u pacientov s rizikom dysfunkcie obličiek, u ktorých sa počas užívania liekov s obsahom tenofovir-dizoproxilu vyskytnú pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa kostné alebo svalové príznaky (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s inými antivírusovými liekmi

Doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi s obsahom lamivudínu alebo s liekmi s obsahom tenofovir-dizoproxilu alebo tenofovir-alafenamidu alebo adefovir-dipivoxilu (pozri časť 4.5). Doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil sa nemá podávať s doravirínom, ak to nie je potrebné na úpravu dávky (napr. s rifabutínom) (pozri časti 4.2 a 4.5).

Užívanie s induktormi CYP3A

Pri predpisovaní doravirínu s liekmi, ktoré môžu znížiť jeho expozíciu (pozri časti 4.3 a 4.5) je potrebná opatrnosť.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov liečených kombinovanou antiretrovírusovou liečbou bol hlásený syndróm imunitnej reaktívacie. Počas úvodnej fázy kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže u pacientov, ktorých imunitný systém odpovedá, vzniknúť zápalová reakcia na indolentné alebo reziduálne oportúnne infekcie (ako sú infekcie spôsobené *Mycobacterium avium*, cytomegalovírusom, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* [*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP] alebo tuberkulóza), ktorá si môže vyžadovať ďalšie zhodnotenie a liečbu.

Boli tiež hlásené autoimunitné ochorenia (ako sú Gravesova choroba, autoimunitná hepatitída, polymyozitída a Guillainov-Barrého syndróm) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie. Čas do ich nástupu je však rôznorodejší a tieto ochorenia sa môžu objaviť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Laktóza

Delstrigo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Delstrigo predstavuje úplný režim na liečbu infekcie HIV-1, nemá sa podávať s inými antiretrovírusovými liekmi. Informácie týkajúce sa potenciálnych liekových interakcií s inými antiretrovírusovými liekmi nie sú k dispozícii.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Keďže Delstrigo obsahuje doravirín, lamivudín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie identifikované pre jednotlivé liečivá sú relevantné pre Delstrigo a sú uvedené v tabuľke 1.

Účinky iných liekov na doravirín, lamivudín a tenofovir-dizoproxil

Doravirín

Keďže doravirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom enzýmu CYP3A, očakáva sa, že lieky indukujúce alebo inhibujúce CYP3A môžu ovplyvniť klírens doravirínu (pozri časť 5.2).

Doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil sa nemá súbežne podávať s liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmu CYP3A, pretože sa očakávajú významné zníženia plazmatických koncentrácií doravirínu, čo môže znížiť účinnosť doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu (pozri časti 4.3 a 5.2).

Súbežné podávanie so stredne silným induktorom CYP3A, rifabutínom, znížilo koncentrácie doravirínu (pozri tabuľku 1). Ak sa Delstrigo podáva súbežne s rifabutínom, 100 mg dávka doravirínu sa má podať denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu s inými stredne silnými induktormi CYP3A sa neskúmalo, ale očakávajú sa znížené koncentrácie doravirínu. Ak sa súbežnému podávaniu s inými stredne silnými induktormi CYP3A (napr. dabrafenib, lezinurad, bosentan, tioridazín, nafcilín, modafinil, etyltelotristát) nedá vyhnúť, má sa podať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu a liekov, ktoré inhibujú CYP3A, môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií doravirínu. Ak sa však doravirín podáva súbežne s inhibítormi CYP3A, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lamivudín

Keďže sa lamivudín primárne eliminuje obličkami prostredníctvom kombinácie glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie (pozri časť 5.2), súbežné podávanie doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxil s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súťažia pri aktívnej tubulárnej sekrécii, môže zvyšovať koncentrácie lamivudínu v sére.

Tenofovir-dizoproxil

Keďže sa tenofovir primárne eliminuje obličkami prostredníctvom kombinácie glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie (pozri časť 5.2), súbežné podávanie doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxil s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súťažia pri aktívnej tubulárnej sekrécii prostredníctvom OAT1, OAT3 alebo MRP4, môže zvyšovať sérové koncentrácie tenofoviru.

Vzhľadom na obsah tenofovir-dizoproxil v lieku, je potrebné sa vyhnúť jeho užívaniu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú, nie sú však obmedzené len na aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglykozidy (napr. gentamycín) a vysoké dávky alebo viaceré NSAID súbežne (pozri časť 4.4).

Účinky doravirínu, lamivudínu a tenofovir-dizoproxil na iné lieky

Doravirín

Je nepravdepodobné, že doravirín podávaný v dávke 100 mg jedenkrát denne bude mať klinicky významný účinok na plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú závislé od transportných proteínov pre absorpciu a/alebo elimináciu, alebo ktoré sa metabolizujú prostredníctvom enzýmov CYP.

Súbežné podávanie doravirínu a citlivého substrátu CYP3A, midazolamu, však vyvolalo 18 % zníženie expozície midazolamu, čo naznačuje, že doravirín môže byť slabý induktor CYP3A. Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní doravirínu s liekmi, ktoré sú citlivé substráty CYP3A a ktoré majú aj úzke terapeutické okno (napr. takrolimus a sirolimus).

Lamivudín

Lamivudín neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP.

Tenofovir

Na základe výsledkov pokusov *in vitro* a známej eliminačnej cesty tenofoviru je potenciál pre vznik interakcií tenofoviru sprostredkovaných CYP s inými liekmi nízky.

Tabuľka interakcií

Tabuľka 1 uvádza preukázané alebo iné potenciálne liekové interakcie s jednotlivými liečivami Delstriga, nie sú však zahrnuté všetky (zvýšenie je vyznačené ako ↑, zníženie ako ↓ a žiadna zmena ako ↔). Možné liekové interakcie s tenofovir-dizoproxilom alebo lamivudínom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 1: Interakcie jednotlivých zložiek Delstriga s inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom
Liečivá znižujúce množstvo kyseliny		
antacidá (perorálna suspenzia s obsahom hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého) (20 ml SD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom
pantoprazol (40 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↓ doravirínu AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
omeprazol	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu		
lizinopril	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ lizinoprilu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antiandrogény		
enzalutamid	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antibiotiká		
nafcilín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovi- r-dizoproxilu.
Antikonvulzíva		
karbamazepín oxkarbazepín fenobarbital fenytoín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antidiabetiká		
metformín (1 000 mg SD, 100 mg doravirínu QD)	↔ metformínu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofovi r-dizoproxilom
kanagliflozín liraglutid sitagliptín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ kanagliflozínu ↔ liraglutidu ↔ sitagliptínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antidiarická		
etyllozotriat	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovi- r-dizoproxilu.
Antiurická a urikozurická		
lezinurad	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovi- r-dizoproxilu.
Antimykobakteriálne liečivá		
jednorazová dávka rifampicínu (600 mg SD, 100 mg doravirínu SD) viacnásobná dávka rifampicínu (600 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirínu AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
rifapentín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom
rifabutín (300 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↓ doravirínu AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcia CYP3A)	Ak sa doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil užíva súbežne s rifabutínom, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu.
Antineoplastiká		
mitotán	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antipsychotiká		
tioridazín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu.
Azolové antimykotiká		
ketokonazol (400 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↑ doravirínu AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Blokátory kalciových kanálov		
diltiazem verapamil	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofo- vir-dizoproxilom
Liečba cystickej fibrózy		
lumakaftor	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antagonisty endotelínových receptorov		
bosentán	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir- dizoproxilu.
Antivirotiká proti hepatitíde C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasviru QD + 200 mg grazopreviru QD, 100 mg doravirínu QD)	↑ doravirínu AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inhibícia CYP3A) ↔ elbasviru AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazopreviru AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasviru SD + 400 mg sofosbuviru SD, 100 mg doravirínu SD)	↑ doravirínu AUC 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} 1,11 (0,97; 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasviru AUC 0,92 (0,80; 1,06) C _{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuviru 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) Očakáva sa: ↑ tenofoviru	Pacienti užívajúci doravirín/lamivudín/tenofovir- dizoproxil súbežne s ledipasvirom/sofosbuvirom majú byť sledovaní kvôli nežiaducim reakciám súvisiacim s tenofovir- dizoproxilom.

Liek podľa terapeutick^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom
sofosbuvir/velpatasvir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↑ tenofoviru	Pacienti užívajúci doravirín/lamivudín/tenofovir- dizoproxil súbežne so sofosbuvírom/velpatasvírom majú byť sledovaní kvôli nežiaducim reakciám súvisiacim s tenofovir- dizoproxilom.
sofosbuvir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
daklatasvir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir +/- ritonavir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa. ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A ritonavírom)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
dasabuvir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
glekaprevir, pibrentasvir	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ doravirínu (inhibícia CYP3A)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ribavirín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- rov-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofo- vir-dizoproxilom
Rastlinné doplnky		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Antivirotiká na liečbu HIV		
tenofovir-dizoproxil (300 mg QD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
lamivudín + tenofovir- dizoproxil (300 mg lamivudínu SD + 245 mg tenofovir- dizoproxilu SD, 100 mg doravirínu SD)	↔ doravirínu AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudínu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofoviru AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Imunosupresíva		
takrolimus sirolimus	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ doravirínu ↓ takrolimu, sirolimu (indukcia CYP3A)	Sledujte koncentrácie takrolimu a sirolimu v krvi, pretože môže byť potrebné upraviť dávku týchto liekov.
Inhibítory kinázy		
dabrafenib	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir- dizoproxilu.

Rôzne		
sorbitolový roztok (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová dávka lamivudínu 300 mg vo forme perorálneho roztoku lamivudín AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Ak je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilom s liekmi s obsahom sorbitolu alebo iných osmoticky aktívnych polyalkoholov (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Ak sa dlhodobému súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, zvážte častejšie sledovanie vírusovej záťaže HIV-1.
Opioidné analgetiká		
metadón 20-200 mg QD individualizovaná dávka, 100 mg doravirínu QD	↓ doravirínu AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadónu AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadónu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
buprenorfin naloxón	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ buprenorfinu ↔ naloxónu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Perorálne kontraceptíva		
0,03 mg etinylestradiolu/ 0,15 mg levonorgestrelu SD, 100 mg doravirínu QD)	↔ etinylestradiolu AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrelu AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
norgestimát/etinylestradiol	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ norgestimátu/etinylestradiolu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liekov Pomer geometrických priemerov (90 % IS)*	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s doravirínom/lamivudínom/tenofo- vir-dizoproxilom
Psychostimulancia		
modafinil	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ doravirínu (indukcia CYP3A)	Súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa užívať 100 mg dávka doravirínu denne, približne 12 hodín po podaní dávky doravirínu/lamivudínu/tenofovir- dizoproxilu.
Sedatíva/hypnotiká		
midazolam (2 mg SD, 120 mg doravirínu QD)	↓ midazolamu AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Statíny		
atorvastatín (20 mg SD, 100 mg doravirínu QD)	↔ atorvastatínu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
rosuvastatín simvastatín	Interakcia s doravirínom alebo doravirínom/lamivudínom/tenofovi- r-dizoproxilom sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ rosuvastatínu ↔ simvastatínu	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadna zmena IS = interval spoľahlivosti; SD = single dose, jednorazová dávka; QD = jedenkrát denne; BID = dvakrát denne *AUC _{0-∞} pre jednorazovú dávku, AUC ₀₋₂₄ pre jedenkrát denne.		

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití doravirínu u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 3 000 výsledkov z prvého trimestra) užívajúcich samotné liečivo lamivudín v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi nepoukazuje na malformačnú toxicitu. Menšie množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 výsledkov z gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu súvisiacu s tenofovir-dizoproxilom.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Na sledovanie účinkov na matku a plod u pacientok vystavených antiretrovírusovým liekom počas gravidity sa zriadil Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní k tomu, aby zapisovali pacientky do tohto registra.

Štúdie na zvieratách s doravirínom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Štúdie na zvieratách s tenofovir-dizoproxilom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky tenofovir-dizoproxilu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Štúdie na zvieratách s lamivudínom preukázali nárast skorých embryonálnych úmrtí u králikov, nie však u potkanov (pozri časť 5.3). U ľudí sa zistil výskyt prechodu lamivudínu placentou. Lamivudín

môže inhibovať bunkovú replikáciu DNA (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Delstriga počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa doravirín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie doravirínu do mlieka (pozri časť 5.3).

Lamivudín sa zistil u dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien. Na základe viac ako 200 párov matka/dieťa liečených na HIV, sú sérové koncentrácie lamivudínu u dojčených detí matiek liečených na HIV veľmi nízke (< 4 % sérových koncentrácií matiek) a postupne sa znižujú na nedetegovateľné hladiny, keď dojčené deti dosiahnu vek 24 týždňov. Nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti lamivudínu, ak sa podáva deťom vo veku menej ako tri mesiace.

Tenofovir sa vylučuje do materského mlieka. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo informácií o účinkoch tenofoviru u novorodencov/dojčiat.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Delstriga na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky doravirínu, lamivudínu alebo tenofovir-dizoproxil na fertilitu pri expozičných hladinách vyšších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Delstrigo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby Delstrigom bola hlásená únava, závrat a somnolencia (pozri časť 4.8). Je to potrebné vziať do úvahy pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní fázy 3 s doravirínom v kombinácii s 2 nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami nevoľnosť (4 %) a bolesť hlavy (3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s doravirínom v kombinácii s 2 NRTI pochádzajúce z klinických skúšaní fázy 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT a DRIVE-AHEAD) a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií súvisiacich s doravirínom/lamivudínom/tenofovir-dizoproxilom

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Zriedkavé	pustulárna vyrážka
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	neutropénia*, anémia*, trombocytopenia*
Veľmi zriedkavé	čistá aplázia červených krviniek*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	hypofosfatémia, hypokaliémia*
Zriedkavé	hypomagneziémia, laktátová acidóza*
Psychické poruchy	
Časté	nezvyčajné sny, insomnie ¹
Menej časté	nočná mora, depresia ² , úzkosť ³ , podráždenosť, stav zmätenosti, samovražedné myšlienky
Zriedkavé	agresivita, halucinácia, adaptačná porucha, zmena nálady, somnambulizmus
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy, závrat, somnolencia
Menej časté	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, parestézia, hypertónia, slabá kvalita spánku
Veľmi zriedkavé	periférna neuropatia (alebo parestézia)*
Poruchy ciev	
Menej časté	hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	kašeľ*, nazálne príznaky*
Zriedkavé	dyspnoe, hypertrofia mandlí
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	nevoľnosť, hnačka, abdominálna bolesť ⁴ , vracanie, nadúvanie
Menej časté	zápcha, abdominálny diskomfort ⁵ , abdominálna distenzia, dyspepsia, mäkká konzistencia stolice ⁶ , porucha gastrointestinálnej motility ⁷ , pankreatitída*
Zriedkavé	nutkanie na stolicu
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Zriedkavé	hepatálna steatóza*, hepatitída*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	alopécia*, vyrážka ⁸
Menej časté	pruritus
Zriedkavé	alergická dermatitída, rosacea, angioedém*
Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	poruchy svalov*
Menej časté	myalgia, artralgia, rabdomyolýza* [†] , svalová slabosť* [†]
Zriedkavé	muskuloskeletálna bolesť, osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a zriedkavo vedie k zlomeninám)*, myopatia*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	zvýšené hladiny kreatinínu*, proximálna renálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu)*

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Zriedkavé	akútne poškodenie obličiek, porucha obličiek, močové kamene, nefrolitiáza, akútne zlyhanie obličiek*, zlyhanie obličiek*, akútna tubulárna nekróza*, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy)*, nefrogénny diabetes insipidus*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava, horúčka*
Menej časté	asténia, malátnosť
Zriedkavé	bolesť v hrudníku, triaška, bolesť, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁹
Menej časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, znížená hladina hemoglobínu
Zriedkavé	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
*Táto nežiaduca reakcia nebola zaznamenaná ako nežiaduca reakcia súvisiaca s doravirínom pochádzajúca z klinických štúdií fázy 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), ale je zahrnutá v tejto tabuľke ako nežiaduca reakcia pochádzajúca zo súhrnu charakteristických vlastností 3TC a/alebo TDF. Používa sa najvyššia kategória frekvencie hlásená v súhrnoch charakteristických vlastností 3TC alebo TDF. [†]Táto nežiaduca reakcia sa môže objaviť ako následok proximálnej renálnej tubulopatie. Nepovažuje sa za príčinne súvisiacu s tenofovir-dizoproxilom v prípade chýbania tohto stavu. ¹insomnia zahŕňa: insomniu, iniciálnu insomniu a poruchu spánku. ²depresia zahŕňa: depresiu, depresívnu náladu, veľkú depresiu a pretrvávajúcu depresívnu poruchu. ³úzkosť zahŕňa: úzkosť a generalizovanú úzkostnú poruchu. ⁴abdominálna bolesť zahŕňa: bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha. ⁵abdominálny diskomfort zahŕňa: abdominálny diskomfort a diskomfort v epigastriu. ⁶mäkká konzistencia stolice zahŕňa: mäkkú konzistenciu stolice a nezvyčajnú stolicu. ⁷porucha gastrointestinálnej motility zahŕňa: poruchu gastrointestinálnej motility a časté vyprázdňovanie stolice. ⁸vyrážka zahŕňa: vyrážku, makulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku a žihľavku. ⁹zvýšená hladina alanínaminotransferázy zahŕňa: zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy a hepatocelulárne poškodenie.	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm imunitnej reaktivity

U pacientov infikovaných vírusom HIV so závažnou imunitnou nedostatočnosťou môže pri začatí kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu bol však variabilnejší a tieto prípady sa môžu vyskytnúť o niekoľko mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené s tenofovir-dizoproxilom samotným alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Pacienti s predispozičnými faktormi ako sú pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene alebo pacienti dostávajúci súbežne lieky, o ktorých je známe, že vyvolávajú laktátovú acidózu, majú počas liečby tenofovir-dizoproxilom zvýšené riziko výskytu závažnej laktátovej acidózy vrátane smrteľných následkov.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s liečebnými režimami obsahujúcimi doravirín boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxil sa hodnotila v otvorenom skúšaní (IMPACT 2014 (Protokol 027)) do 48. týždňa u 45 pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov infikovaných HIV-1, ktorí boli vo virologickej supresii alebo neboli doteraz liečení. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol podobný tomu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Doravirín

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o možných akútnych príznakoch a prejavoch predávkovania doravirínom.

Lamivudín

Keďže sa (4-hodinovou) hemodialýzou, kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou a automatizovanou peritoneálnou dialýzou odstránilo len zanedbateľné množstvo lamivudínu, nie je známe, či kontinuálna hemodialýza predstavuje klinický prínos v prípade predávkovania lamivudínom.

Tenofovir-dizoproxil

Tenofovir-dizoproxil sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Po podaní jednorazovej 245 mg dávky tenofovir-dizoproxil sa v priebehu 4-hodinovej hemodialýzy odstránilo približne 10 % podanej dávky tenofoviru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, ATC kód: J05AR24

Mechanizmus účinku

Doravirín

Doravirín je pyridinónový nenukleozidový inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy a inhibuje replikáciu HIV-1 pomocou nekompetitívnej inhibície HIV-1 reverznej transkriptázy (RT). Doravirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy α , β ani mitochondriálnu DNA polymerázu γ .

Lamivudín

Lamivudín je nukleozidový analóg. Lamivudín sa intracelulárne fosforyluje na svoj aktívny 5'-trifosfátový metabolit, lamivudín-trifosfát (3TC-TP). Hlavný mechanizmus účinku 3TC-TP je inhibícia RT prostredníctvom prerušenia reťazca DNA po inkorporácii nukleotidového analógu.

Tenofovir-dizoproxil

Tenofovir-dizoproxil je acyklický nukleozidmonofosfát, diesterový analóg adenosínmonofosfátu. Tenofovir-dizoproxil vyžaduje úvodnú hydrolýzu diesteru kvôli konverzii na tenofovir a následnú fosforyláciu pomocou bunkových enzýmov na tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje aktivitu HIV-1 RT prostredníctvom kompetície s prirodzeným substrátom, deoxyadenozín 5'-trifosfátom a po

inkorporácii do DNA spôsobuje prerušenie reťazca DNA. Tenofovir-difosfát je slabý inhibítor cicavčích DNA polymeráz α , β a mitochondriálnej DNA polymerázy γ .

Antivírusová aktivita v bunkových kultúrach

Doravirín

Pri testovaní pomocou reportérových buniek MT4-GFP v prítomnosti 100 % normálneho ľudského séra doravirín preukázal proti divokým typom laboratórných kmeňov HIV-1 hodnotu EC_{50} (effective concentration) $12,0 \pm 4,4$ nmol/l. Doravirín vykazoval antivírusovú aktivitu proti širokému panelu primárnych izolátov HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od 1,2 nmol/l do 10,0 nmol/l. Antivírusová aktivita doravirínu v kombinácii s lamivudínom a tenofovir-dizoproxilom nebola antagonistická.

Lamivudín

Antivírusová aktivita lamivudínu proti HIV-1 sa hodnotila v množstve bunkových línií vrátane monocytov a periférnych krvných mononukleárných buniek (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) použitím štandardných testov citlivosti. Hodnoty EC_{50} sa pohybovali v rozmedzí 0,003 až 15 μ mol/l (1 μ mol/l = 0,23 μ g/ml). Priemerné hodnoty EC_{50} lamivudínu boli 60 nmol/l (v rozmedzí 20 až 70 nmol/l), 35 nmol/l (v rozmedzí 30 až 40 nmol/l), 30 nmol/l (v rozmedzí 20 až 90 nmol/l), 20 nmol/l (v rozmedzí 3 až 40 nmol/l), 30 nmol/l (v rozmedzí 1 až 60 nmol/l), 30 nmol/l (v rozmedzí 20 až 70 nmol/l), 30 nmol/l (v rozmedzí 3 až 70 nmol/l) a 30 nmol/l (v rozmedzí 20 až 90 nmol/l) proti HIV-1 vetvám A–G a vírusom skupiny O ($n = 3$ s výnimkou $n = 2$ pre vetvu B). Ribavirín (50 μ mol/l) používaný v liečbe chronickej infekcie HCV znižoval v MT-4 bunkách antivírusovú aktivitu lamivudínu proti HIV-1 3,5-násobne.

Tenofovir-dizoproxil

Antivírusová aktivita tenofoviru proti laboratórnym a klinickým HIV-1 izolátom sa hodnotila v T-lymfoblastoidných bunkových líniách, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a periférnych krvných lymfocytoch. Hodnoty EC_{50} pre tenofovir sa pohybovali v rozmedzí 0,04-8,5 μ mol/l. Tenofovir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkových kultúrach proti HIV-1 vetvám A, B, C, D, E, F, G, a O (hodnoty EC_{50} sa pohybovali v rozmedzí 0,5-2,2 μ mol/l).

Rezistencia

V bunkových kultúrach

Doravirín

Kmene rezistentné na doravirín boli selektované v bunkových kultúrach počínajúc divokým typom HIV-1 rôzneho pôvodu a podtypov, rovnako ako aj NNRTI-rezistentným HIV-1. Pozorované vznikajúce substitúcie aminokyselín v RT zahŕňali: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L a Y318F. Substitúcie V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L a Y318F viedli k 3,4- až 70-násobným zníženiam citlivosti na doravirín. Y318F v kombinácii s V106A, V106M, V108I alebo F227C viedla k väčším zníženiam citlivosti na doravirín ako samotná Y318F, ktorá viedla k 10-násobnému zníženiu citlivosti na doravirín. Časté NNRTI rezistentné mutácie (K103N, Y181C) neboli v štúdii *in vitro* selektované. V106A (spôsobujúca približne 19-násobnú zmenu) sa objavila ako iniciálna substitúcia vo víruse podtypu B a V106A alebo M vo víruse podtypu A a C. Navyše sa k V106 substitúciám následne objavila F227(L/C/V) alebo L234I substitúcia (dvojité mutantné formy spôsobovali > 100-násobnú zmenu).

Lamivudín

Varianty HIV-1 rezistentné na lamivudín boli selektované v bunkových kultúrach a u osôb liečených lamivudínom. Genotypová analýza preukázala, že rezistencia bola spôsobená substitúciou špecifickej aminokyseliny v HIV-1 RT v kodóne 184 výmenou metionínu na izoleucín alebo valín (M184V/I).

Tenofovir-dizoproxil

HIV-1 izoláty selektované tenofovirom vykazovali K65R substitúciu v HIV-1 RT a preukázali 2- až 4-násobné zníženie citlivosti voči tenofoviru. Okrem toho bola v HIV-1 RT tenofovirom selektovaná

substitúcia K70E a viedla k nízkoúrovňovej zníženej citlivosti na abakavir, emtricitabín, lamivudín a tenofovir.

V klinických skúšaníach

Doteraz neliečené dospelé osoby

Doravirín

Štúdie fázy 3 DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD zahrňovali doteraz neliečených pacientov (n = 747), kde boli nasledujúce substitúcie NNRTI súčasťou kritérií na vylúčenie: 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.

V podskupine analýzy rezistencie (osoby s HIV-1 RNA viac ako 400 kópií/ml pri virologickom zlyhaní alebo pri predčasnom ukončení štúdie, ktoré mali údaje o rezistencii) sa pozorovala nasledujúca novovzniknutá rezistencia).

Tabuľka 3: Vývin rezistencie až do konca 96. týždňa v populácii virologického zlyhania definovanej v protokole + populácii predčasného ukončenia

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	doravirín + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	doravirín/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Vhodný genotyp, n	15	18	32	33
Genotypová rezistencia na				
Doravirín alebo kontrola (DRV alebo EFV)	2 (doravirín)	0 (DRV)	8 (doravirín)	14 (EFV)
Základný režim NRTI	2**	0	6	5
len M184I/V	2	0	4	4
len K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, nukleozidový analóg inhibítora reverznej transkriptázy) v skupine s doravirínom: FTC/TDF (333) alebo ABC/3TC (50); NRTI v skupine DRV+r : FTC/TDF (335) alebo ABC/3TC (48)				
**Osoby dostali FTC/TDF				
ABC= abakavir; FTC= emtricitabín; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Vznikajúce substitúcie v RT spôsobujúce rezistenciu spojené s doravirínom zahŕňali jedno alebo viac z nasledujúcich: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R a Y318Y/F.

Dospelé osoby vo virologickej supresii

Štúdia DRIVE-SHIFT zahŕňala pacientov vo virologickej supresii (N=670) bez zlyhania liečby v anamnéze (pozri časť Klinická skúsenosť). Súčasťou inklúzy kritérií pre pacientov, ktorí na liečbu prešli z režimu založeného na PI alebo INI, bola zaznamenaná neprítomnosť genotypovej rezistencie (pred začiatkom prvej liečby) na doravirín, lamivudín a tenofovir. Vylučujúce substitúcie NNRTI boli tie, ktoré sú uvedené vyššie (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD), s výnimkou substitúcií K103N, G190A a Y181C v RT (prípustné v DRIVE-SHIFT). Zaznamenanie genotypizácie rezistencie pred liečbou nebolo vyžadované pre pacientov, ktorí na liečbu prešli z režimu založeného na NNRTI.

V klinickom skúšaní DRIVE-SHIFT počas liečby Delstrigom podávanom buď počas úvodných 48 týždňov (priamy prechod, N=447) alebo 24 týždňov (oddialený prechod, N=209) sa u žiadnej osoby nevyvinula genotypová alebo fenotypová rezistencia na DOR, 3TC alebo TDF. U jednej osoby sa

počas liečby základným režimom vyvinula mutácia M184M/I v RT a fenotypová rezistencia na 3TC a FTC. U žiadnej z 24 osôb (11 v skupine s priamym prechodom, 13 v skupine s oddialeným prechodom) s mutáciami NNRTI na začiatku (K103N, G190A alebo Y181C v RT) nedošlo k virologickému zlyhaniu až do 48. týždňa alebo do času ukončenia liečby.

Pediatrickí pacienti

V klinickom skúšaní IMPAACT 2014 (Protokol 027) žiadna z osôb, ktoré boli vo virologickej supresii na začiatku, nespĺnila kritériá pre analýzu rezistencie. Jedna doteraz neliečená osoba, ktorá splnila kritériá pre virologické zlyhanie definované v protokole (definované ako 2 po sebe nasledujúce výsledky vyšetrenia na plazmatickú HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml v 24. týždni alebo po ňom) bola hodnotená na rozvoj rezistencie; nebol zistený vznik žiadnej genotypovej alebo fenotypovej rezistencie na doravirín, lamivudín alebo tenofovir.

Skrížená rezistencia

Nepreukázala sa žiadna významná skrížená rezistencia medzi HIV-1 variantmi rezistentnými na doravirín a lamivudín/emtricitabín alebo tenofovir alebo medzi variantmi rezistentnými na lamivudín alebo tenofovir a doravirínom.

Doravirín

Doravirín sa hodnotil u obmedzeného počtu pacientov s rezistenciou na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); v 48. týždni boli všetci pacienti potlačený na < 40 kópií/ml. Prelomový bod pre zníženie citlivosti vyvolané rôznymi substitúciami NNRTI, ktoré je spojené so znížením klinickej účinnosti, nebol stanovený.

Laboratórne kmene HIV-1 nesúce bežné mutácie K103N, Y181C alebo K103N/Y181C v RT súvisiace s NNRTI prejavovali menej ako 3-násobné zníženie citlivosti na doravirín v porovnaní s vírusom divokého typu, keď sa hodnotil v prítomnosti 100 % normálneho humánneho séra. V štúdiách *in vitro* bol doravirín schopný potlačiť nasledujúce substitúcie súvisiace s NNRTI: K103N, Y181C a G190A pod klinicky relevantnými koncentráciami.

Panel 96 rôznorodých klinických izolátov obsahujúcich mutácie súvisiace s NNRTI sa hodnotil na citlivosť na doravirín v prítomnosti 10 % fetálneho hovädzieho séra. Klinické izoláty obsahujúce substitúcie Y188L alebo V106 v kombinácii s A98G, H221Y, P225H, F227C alebo Y318F preukázali viac ako 100-násobný pokles citlivosti na doravirín. Iné substitúcie priniesli 5- až 10-násobnú zmenu (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klinický význam 5- až 10-násobného zníženia citlivosti nie je známy.

Substitúcie spojené s rezistenciou na doravirín vznikajúce pri liečbe môžu viesť ku skríženej rezistencii na efavirenz, rilpivirín, nevirapín a etravirín. V pivotných štúdiách z 8 osôb, u ktorých sa objavila vysoká úroveň rezistencie na doravirín, 6 osôb malo fenotypovú rezistenciu na EFV a nevirapín, 3 osoby na rilpivirín a 3 osoby mali čiastočnú rezistenciu na etravirín na základe testu Monogram Phenosense.

Lamivudín

Skrížená rezistencia sa pozorovala medzi NRTI. Substitúcia M184I/V spôsobujúca rezistenciu na lamivudín vedie k rezistencii na emtricitabín. Mutanty HIV-1 rezistentné na lamivudín mali skríženú rezistenciu aj na didanozín (ddI). U niektorých osôb liečených zidovudínom a didanozínom sa objavili izoláty rezistentné na viaceré inhibítory RT vrátane lamivudínu.

Tenofovir-dizoproxil

Skrížená rezistencia sa pozorovala medzi NRTI. K65R substitúcia v HIV-1 RT selektovaná tenofovirom je takisto selektovaná u niektorých pacientov infikovaných HIV-1 liečených abakavirom alebo didanozínom. Izoláty HIV-1 so substitúciou K65R tiež preukázali pokles citlivosti na emtricitabín a lamivudín. U pacientov, ktorých vírus je nositeľom K65R substitúcie môže preto vzniknúť skrížená rezistencia medzi týmito NRTI. K70E substitúcia klinicky selektovaná tenofovir-dizoproxilom vedie k zníženej citlivosti na abakavir, didanozín, emtricitabín, lamivudín a tenofovir.

HIV-1 izoláty od pacientov (n = 20), ktorých HIV-1 prejavoval v priemere 3 substitúcie aminokyselín v RT súvisiace so zidovudínom (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F alebo K219Q/E/N), preukázali 3,1-násobný pokles citlivosti na tenofovir. Osoby, ktorých vírus prejavoval L74V substitúciu v RT bez substitúcií spojených s rezistenciou na zidovudín (n = 8), mali zníženú odpoveď na tenofovir-dizoproxil. K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov, ktorých vírus prejavoval Y115F substitúciu (n = 3), Q151M substitúciu (n = 2) alebo T69 inzerciu (n = 4) v HIV-1 RT, z ktorých všetci mali zníženú odpoveď v klinických skúšaníach.

Klinická skúsenosť

Doteraz neliečené dospelé osoby

Účinnosť doravirínu je založená na analýzach údajov v 96. týždni z dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných skúšaní fázy 3 (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD) u osôb infikovaných HIV-1 (n = 1 494), ktoré neboli doteraz liečené antiretrovírusovou liečbou. Substitúcie NNRTI, ktoré boli súčasťou kritérií na vylúčenie, pozri v časti Rezistencia.

V skúšaní DRIVE-FORWARD bolo randomizovaných 766 osôb a dostali aspoň 1 dávku buď doravirínu 100 mg alebo darunaviru + ritonaviru 800 + 100 mg jedenkrát denne, každú v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (FTC/TDF) alebo abakavirom/lamivudínom (ABC/3TC) na základe výberu skúšajúceho. Na začiatku bol medián veku osôb 33 rokov (rozmedzie 18 až 69 rokov), 86 % malo počet CD4⁺ T-buniek viac ako 200 buniek/mm³, 84 % bolo mužov, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 4 % mali koinfekciu hepatitídy B a/alebo C, 10 % malo v anamnéze AIDS, 20 % malo HIV-1 RNA viac ako 100 000 kópií/ml, 13 % dostávalo ABC/3TC a 87 % dostávalo FTC/TDF; tieto charakteristiky boli podobné medzi liečebnými skupinami.

V skúšaní DRIVE-AHEAD bolo randomizovaných 728 osôb a dostali aspoň 1 dávku doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) alebo efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (EFV/FTC/TDF) jedenkrát denne. Na začiatku bol medián veku osôb 31 rokov (v rozmedzí 18 – 70 rokov), 85 % bolo mužov, 52 % bolo inej ako bielej rasy, 3 % mali súbežnú infekciu hepatitídy B alebo C, 14 % malo v anamnéze AIDS, 21 % malo HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml a 12 % malo počet CD4⁺ T-buniek < 200 buniek/mm³; tieto charakteristiky boli podobné medzi liečebnými skupinami.

Výsledky zo 48. a 96. týždňa skúšania DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD sú uvedené v tabuľke 4. Režimy založené na doraviríne preukázali konzistentnú účinnosť naprieč demografickými a východiskovými prognostickými faktormi.

Tabuľka 4: Odpoveď účinnosti (<40 kópií/ml, Snapshot prístup) v pivotných štúdiách

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +2 NRTI (383)	DRV + r +2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. týždeň	83 %	79 %	84 %	80 %
Rozdiel (95 % IS)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96. týždeň*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Rozdiel (95 % IS)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Výsledky v 48. týždni (< 40 kópií/ml) podľa východiskových faktorov				
HIV-1 RNA kópie/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 %)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +2 NRTI (383)	DRV + r +2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Počet CD4 buniek/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
Základná liečba NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	N/A	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	N/A	
Podtyp vírusu				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Iný ako B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Priemerná zmena CD4 oproti východiskovej hodnote				
48. týždeň	193	186	198	188
96. týždeň	224	207	238	223

*Pre 96. týždeň boli niektoré osoby s chýbajúcim HIV-1 RNA vylúčené z analýzy.

Dospelé osoby vo virologickej supresii

Účinnosť prechodu zo základného režimu pozostávajúceho z dvoch nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy podávaných v kombinácii s PI posilneným ritonavírom alebo kobicistátom alebo elvitegravirom posilneným kobicistátom alebo NNRTI na Delstrigo sa hodnotila v randomizovanom otvorenom skúšaní (DRIVE-SHIFT) u dospelých osôb infikovaných HIV-1 vo virologickej supresii. Osoby museli byť vo virologickej supresii (HIV-1 RNA < 40 kópií/ml) pri ich základnom režime najmenej 6 mesiacov pred vstupom do skúšania, bez virologického zlyhania v anamnéze a museli mať zaznamenanú neprítomnosť substitúcií v RT vedúcich k rezistencii na doravirín, lamivudín a tenofovir (pozri časť Rezistencia). Osoby boli randomizované buď na prechod na Delstrigo na začiatku [N = 447, skupina s priamym prechodom (Immediate Switch Group, ISG)] alebo na zotrvanie pri ich základnom režime do 24. týždňa, kedy prešli na Delstrigo [N = 223, skupina s oddialeným prechodom (Delayed Switch Group, DSG)]. Na začiatku bol medián veku osôb 43 rokov, 16 % bolo žien a 24 % bolo inej ako bielej rasy.

V skúšaní DRIVE-SHIFT hodnotenom podľa podielu osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml sa priamy prechod na Delstrigo preukázal ako neinferiorný v 48. týždni v porovnaní s pokračovaním v základnom režime v 24. týždni. Výsledky liečby sú uvedené v tabuľke 5. Pri porovnaní v 24. týždni štúdie sa pozorovali konzistentné výsledky v každej liečebnej skupine.

Tabuľka 5: Odpoveď účinnosti (Snapshot prístup) v štúdiu DRIVE-SHIFT

Výsledky	Delstrigo Jedenkrát denne ISG 48. týždeň N=447	Základný režim DSG 24. týždeň N=223
HIV-1 RNA < 40 kópií/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, rozdiel (95 % IS)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Podiel (%) osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml podľa podávaného základného režimu		
PI posilnený ritonavírom alebo kobicistátom	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir posilnený kobicistátom	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Podiel (%) osôb s HIV-1 RNA < 40 kópií/ml podľa východiskového počtu CD4 ⁺ T-buniek (buniek/mm ³)		
< 200 buniek/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 buniek/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 kópií/ml†	3 %	4 %
Bez virologických údajov v časovom období	8 %	3 %
Ukončenie štúdie z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	3 %	0
Ukončenie štúdie z iných dôvodov§	4 %	3 %
Prítomnosť v štúdiu ale s chýbajúcimi údajmi v časovom období	0	0

*95 % IS pre rozdiel liečby sa vypočítal použitím Mantelovej-Haenszelovej metódy upravenej pre skupinu.

†Zahŕňa osoby, ktoré ukončili skúšanú liečbu alebo štúdiu pred 48. týždňom pri ISG alebo pred 24. týždňom pri DSG z dôvodu nedostatočnej účinnosti alebo straty účinnosti a osoby s HIV-1 RNA ≥ 40 kópií/ml v časovom období v 48. týždni pri ISG a v časovom období v 24. týždni pri DSG.

‡Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti (adverse event, AE) alebo smrti, ak to viedlo k absencii virologických údajov o liečbe v určenom časovom období.

§Ďalšie dôvody zahŕňajú: nemožnosť následného sledovania, non-compliance so skúšanou liečbou, rozhodnutie lekára, odchýlku od protokolu, vysadenie liečby osobou.

Základný režim = PI posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (konkrétne atazanavir, darunavir alebo lopinavir), alebo elvitegravir posilnený kobicistátom alebo NNRTI (konkrétne efavirenz, nevirapín alebo rilpivirín), každý podávaný s dvomi NRTI.

Ukončenie kvôli nežiaducim udalostiam

Počas 48 týždňov skúšania DRIVE-AHEAD sa pozoroval nižší podiel osôb, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti v skupine s Delstrigom (3,0 %) v porovnaní so skupinou s EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Pediatrická populácia

Účinnosť DOR/3TC/TDF sa hodnotila v otvorenom, jednoramennom skúšaní u pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 12 až menej ako 18 rokov (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na začiatku bol medián veku osôb 15 rokov (rozsah: 12 až 17), 58 % bolo žien, 78 % bolo ázijskej rasy a 22 % bolo čiernej rasy a medián počtu CD4⁺ T-buniek bol 713 buniek/mm³ (rozsah 84 až 1 397). Po prechode na DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) osôb vo virologickej supresii zostalo suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 24. týždni a 93 % (40/43) zostalo suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 48. týždni.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Delstrigom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti-1 (HIV-1). Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorazovom podaní jednej tablety s obsahom doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilú zdravým osobám (N = 24) nalačno sa dosiahli porovnateľné expozície doravirínu, lamivudínu a tenofoviru ako pri podaní tabliet doravirínu (100 mg) spolu s tabletami lamivudínu (300 mg) a tenofovir-dizoproxilú (245 mg). Podanie jednej tablety Delstriga s jedlom s vysokým obsahom tukov zdravým osobám viedlo k 26 % zvýšeniu C₂₄ doravirínu, zatiaľ čo AUC a C_{max} neboli významne ovplyvnené. C_{max} lamivudínu sa znížila o 19 % pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tukov, zatiaľ čo AUC nebola významne ovplyvnená. C_{max} tenofoviru sa znížila o 12 % a AUC sa zvýšila o 27 % s jedlom s vysokým obsahom tukov. Tieto zmeny vo farmakokinetike nie sú klinicky významné.

Doravirín

Farmakokinetika doravirínu sa skúmala u zdravých osôb a osôb infikovaných HIV-1. Farmakokinetika doravirínu je podobná u zdravých osôb aj osôb infikovaných HIV-1. Rovnovážny stav sa pri dávkovaní jedenkrát denne dosiahol zvyčajne na 2. deň, s podielom akumulácie 1,2 až 1,4 pre AUC₀₋₂₄, C_{max} a C₂₄. Farmakokinetické parametre doravirínu v rovnovážnom stave po podaní 100 mg jedenkrát denne osobám infikovaným HIV-1 založené na analýze populačnej farmakokinetiky sú uvedené nižšie.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
100 mg doravirínu jedenkrát denne	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometric mean, geometrický priemer, % CV: geometrický koeficient zmeny

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie sa po perorálnom podaní dosahujú 2 hodiny po podaní dávky. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť doravirínu zo 100 mg tablety je približne 64 %.

Distribúcia

Na základe intravenózneho podania mikrodávky je distribučný objem doravirínu 60,5 l. Väzba doravirínu na plazmatické bielkoviny je približne 76 %.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* sa doravirín primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A.

Eliminácia

Doravirín

Terminálny polčas ($t_{1/2}$) doravirínu je približne 15 hodín. Doravirín sa primárne eliminuje pomocou oxidatívneho metabolizmu sprostredkovaného CYP3A4. Vylučovanie nezmeneného liečiva žľou môže prispieť k eliminácii doravirínu, nepredpokladá sa však, že by táto cesta eliminácie bola významná. Vylučovanie nezmeneného liečiva močom je menej významné.

Lamivudín

Po perorálnom podaní sa lamivudín rýchlo absorbuje a v rozsiahlej miere distribuuje. Po perorálnom podaní viacnásobných dávok lamivudínu 300 mg jedenkrát denne počas 7 dní 60 zdravým osobám bola $C_{\max}$ v rovnovážnom stave ($C_{\max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ $\mu\text{g/ml}$ (priemer $\pm$ SD) a 24-hodinová AUC v rovnovážnom stave ($AUC_{24,ss}$) bola $8,87 \pm 1,83$ $\mu\text{g}\cdot\text{hodina/ml}$. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka. Približne 71 % intravenózne dávky lamivudínu sa v nezmenenej forme vylúči močom. Metabolizmus lamivudínu je menej významnou cestou eliminácie. Jediný známy metabolit u ľudí je trans-sulfoxidový metabolit (približne 5 % perorálnej dávky po 12 hodinách). Vo väčšine skúšaní s jednorazovou dávkou u osôb infikovaných HIV-1 alebo zdravých osôb so vzorkovaním séra počas 24 hodín po podaní sa pozorovaný priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2}$) pohyboval v rozsahu od 5 do 7 hodín. U osôb infikovaných HIV-1 bol celkový klírens $398,5 \pm 69,1$ ml/min (priemer $\pm$ SD).

Tenofovir-dizoproxil

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 245 mg tenofovir-dizoproxilu osobám infikovaným HIV-1 nalačno sa $C_{\max}$ dosiahla za jednu hodinu. $C_{\max}$ bola $0,30 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$ a AUC bola $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{hod}$ na ml. Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir-dizoproxilu u osôb nalačno je približne 25 %. Menej ako 0,7 % tenofoviru sa *in vitro* viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v rozsahu 0,01 až 25 $\mu\text{g/ml}$. Približne 70 – 80 % intravenózne dávky tenofoviru sa v nezmenenej forme vylúči močom v priebehu 72 hodín po podaní. Tenofovir sa eliminuje kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie s renálnym klírensom u dospelých s CrCl viac ako 80 ml/min $243,5 \pm 33,3$ ml/min (priemer $\pm$ SD). Po perorálnom podaní je terminálny polčas tenofoviru približne 12 až 18 hodín. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-dizoproxil ani tenofovir nie sú substrátmi enzýmov CYP450.

Porucha funkcie obličiek

Doravirín

Vylučovanie doravirínu obličkami je menej významné. V štúdií porovnávajúcej 8 osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek s 8 osobami bez poruchy funkcie obličiek bola expozícia jednorazovej dávky doravirínu o 31 % vyššia u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. V analýze populačnej farmakokinetiky, ktorá zahŕňala osoby s klírensom kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) medzi 17 a 317 ml/min, nemala funkcia obličiek klinicky významný účinok na farmakokinetiku doravirínu. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Doravirín sa nesledoval u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek ani u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 4.2).

Lamivudín

Štúdie s lamivudínom preukázali, že plazmatické koncentrácie (AUC) sú zvýšené u pacientov s poruchou funkcie obličiek z dôvodu zníženého klírensu. Na základe údajov o lamivudíne sa Delstrigo neodporúča u pacientov s CrCl < 50 ml/min.

Tenofovir-dizoproxil

Farmakokinetické parametre tenofoviru sa stanovili po podaní jednorazovej dávky 245 mg tenofovir-dizoproxilu 40 dospelým osobám, ktoré neboli infikované HIV s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek definovaných podľa východiskového CrCl (normálna funkcia obličiek, ak je CrCl > 80 ml/min; mierna porucha funkcie s CrCl = 50 – 79 ml/min; stredne závažná porucha funkcie s CrCl = 30 – 49 ml/min a závažná s CrCl = 10 – 29 ml/min). V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek sa priemerná expozícia (% CV) tenofoviru zvýšila z 2 185 (12 %) ng·h/ml u osôb s CrCl > 80 ml/min na 3 064 (30 %) ng·h/ml u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, 6 009

(42 %) ng•h/ml u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 15 985 (45 %) ng•h/ml u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetika tenofoviru u nehemodialyzovaných dospelých osôb s CrCl < 10 ml/min a u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek liečených peritoneálnou alebo inou formou dialýzy sa neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Doravirín

Doravirín sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovaná ako Childova-Pughova trieda B predovšetkým z dôvodu zvýšenia skóre encefalopatie a ascitu) s 8 osobami bez poruchy funkcie pečene sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Doravirín sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časť 4.2).

Lamivudín

Farmakokinetické vlastnosti lamivudínu sa stanovili u osôb so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetické parametre sa znížením funkcie pečene nezmenili. Bezpečnosť a účinnosť lamivudínu v prítomnosti dekompenzovaného ochorenia pečene sa nestanovili.

Tenofovir-dizoproxil

Farmakokinetika tenofoviru po podaní 245 mg dávky tenofovir-dizoproxilu sa skúmala u osôb neinfikovaných HIV so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tenofoviru medzi osobami s poruchou funkcie pečene a osobami bez nej.

Pediatrická populácia

Priemerné expozície doravirínu boli podobné u 54 pediatrických pacientov vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg, ktorí dostávali doravirín alebo doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil v IMPAACT 2014 (Protokol 027) pri porovnaní s dospelými po podaní doravirínu alebo doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu. Expozície lamivudínu a tenofoviru u pediatrických pacientov po podaní doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu boli podobné tým u dospelých po podaní lamivudínu a tenofovir-dizoproxilu (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Farmakokinetiky doravirínu, lamivudínu a tenofoviru v rovnovážnom stave po podaní doravirínu alebo doravirínu/lamivudínu/tenofovir-dizoproxilu u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg infikovaných HIV

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

*Uvedené ako geometrický priemer (%CV: geometrický koeficient zmeny)

[†]Z populačnej FK analýzy (n=54)

[‡]Z intenzívnej FK analýzy (n=10)

Skratky: AUC=plocha pod časovou krivkou koncentrácie; C_{max}=maximálna koncentrácia; C₂₄=koncentrácia po 24 hodinách

Staršie osoby

Hoci bol zahrnutý obmedzený počet osôb vo veku 65 rokov a starších (n=36), v skúšaní fázy 1 ani v analýze populačnej farmakokinetiky sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu u osôb vo veku najmenej 65 rokov v porovnaní s osobami vo veku menej ako 65 rokov. Farmakokinetika lamivudínu a tenofoviru sa u osôb starších ako 65 rokov neskúmala. Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Pohlavie

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike doravirínu, lamivudínu a tenofoviru medzi mužmi a ženami.

Rasa

Doravirín

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky doravirínu sa nezistili žiadne klinicky významné rasové rozdiely vo farmakokinetike doravirínu u zdravých osôb a osôb infikovaných HIV-1.

Lamivudín

Neexistujú žiadne významné alebo klinicky významné rasové rozdiely vo farmakokinetike lamivudínu.

Tenofovir-dizoproxil

Nebolo k dispozícii dostatočné množstvo osôb rôznych rasových a etnických skupín iných ako belochov na adekvátne stanovenie možných farmakokinetických rozdielov medzi týmito populáciami po podaní tenofovir-dizoproxilu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Doravirín

Reprodukčné štúdie s perorálne podávaným doravirínom sa uskutočnili na potkanoch a králikoch pri expozíciách, ktoré sú približne 9-násobne (potkany) a 8-násobne (králiky) vyššie ako sú expozície pri podávaní odporúčanej dávky u ľudí (recommended human dose, RHD), bez akýchkoľvek účinkov na embryonálno-fetálny (potkany a králiky) alebo prenatálny/postnatálny (potkany) vývoj. Štúdie u gravidných potkanov a králikov preukázali, že doravirín prechádza placentou k plodu, pričom fetálne plazmatické koncentrácie dosahujú až do 40 % (králiky) a 52 % (potkany) koncentrácií u matky pozorovaných na 20. deň gravidity.

Doravirín sa po perorálnom podaní vylúčil do mlieka dojčiacich potkanov, pričom koncentrácia v mlieku bola približne 1,5-násobne vyššia ako je plazmatická koncentrácia u matky.

Lamivudín

Lamivudín nebol v štúdiách na zvieratách teratogénny, štúdie však naznačovali nárast predčasných embryonálnych úmrtí u králikov pri relatívne nízkych systémových expozíciách porovnateľných s tými, ktoré sa dosahujú u ľudí. Podobný účinok sa nepozoroval u potkanov dokonca ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách.

Tenofovir-dizoproxil

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu alebo fetálne parametre. V štúdiách peri-/postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil znižoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat v dávkach toxických pre matku.

Karcinogenita

Doravirín

Dlhodobé štúdie karcinogenity po perorálnom podaní doravirínu myšiam a potkanom pri odhadovaných 6-násobných (myši) a 7-násobných (potkany) expozíciách, ako je expozícia pri podávaní odporúčanej dávky u ľudí nepreukázali žiadny dôkaz karcinogénneho potenciálu.

Lamivudín

Dlhodobé štúdie karcinogenity s lamivudínom u myší a potkanov až pri 12-násobných (myši) a 57-násobných (potkany) expozíciách, ako je expozícia pri podávaní odporúčanej dávky u ľudí nepreukázali žiadny dôkaz karcinogénneho potenciálu.

Tenofovir-dizoproxil

Štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam odhalili len malý výskyt duodenálnych nádorov u myší pri použití extrémne vysokej dávky. Je nepravdepodobné, že výskyt týchto nádorov má význam pre ľudí.

Mutagenita

Doravirín

Doravirín nebol genotoxický v súbore *in vitro* alebo *in vivo* testov.

Lamivudín

Lamivudín bol mutagénny v teste s myším lymfómom L5178Y a klastogénny v cytogenetickom teste pri použití kultivovaných ľudských lymfocytov. Lamivudín nebol mutagénny v teste mikrobiálnej mutagenity, v teste transformácie buniek *in vitro*, v teste mikrojadierok u potkanov, v cytogenetickom teste kostnej drene u potkanov a v teste pre neplánovanú syntézu DNA v pečeni potkanov.

Tenofovir-dizoproxil

Tenofovir-dizoproxil bol mutagénny v teste s myším lymfómom *in vitro* a negatívny v teste bakteriálnej mutagenity (Amesov test) *in vitro*. V teste mikrojadierok *in vivo* u myší bol tenofovir-dizoproxil negatívny, keď sa podával samcom myší.

Porucha fertility

Doravirín

Doravirín nemal žiadny vplyv na fertilitu, výkonnosť pri párení ani na predčasný embryonálny vývoj, keď sa podával potkanom v expozíciách, ktoré boli až 7-násobne vyššie ako je expozícia u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky.

Lamivudín

Lamivudín nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov.

Tenofovir-dizoproxil

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov nepreukázali žiadny vplyv na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre.

Toxicita po opakovanom podávaní

Doravirín

V štúdiách toxicity na zvieratách sa podávanie doravirínu nespájalo s toxicitou.

Lamivudín

V štúdiách toxicity na zvieratách sa podávanie vysokých dávok lamivudínu nespájalo so žiadnou významnou orgánovou toxicitou. Pri najvyšších hladinách dávky boli pozorované menej významné účinky na indikátory funkcie pečene a obličiek spolu s príležitostnými zníženiami hmotnosti pečene.

Zaznamenanými klinicky významnými účinkami boli zníženie počtu červených krviniek a neutropénia.

Tenofovir-dizoproxil

Zistenia zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní potkanom, psom a opiciam pri hladinách expozície vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňali zmeny na obličkách a kostiach a zníženie koncentrácie sérových fosfátov. Toxické účinky na kosti sa diagnostikovali ako osteomalácia (opice) a znížená BMD (potkany a psy). Toxické účinky na kosti u mladých dospelých potkanov a psov sa objavili pri ≥ 5 -násobných expozíciách ako sú expozície u pediatrických alebo dospelých pacientov; toxické účinky na kosti sa objavili u juvenilných infikovaných opíc pri veľmi vysokých expozíciách po podkožnom dávkovaní (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Zistenia zo štúdií na potkanoch a opiciach naznačovali, že dochádzalo k zníženiu intestinálnej absorpcie fosfátov súvisiacemu s liečivom s potenciálnym sekundárnym znížením BMD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy (E468)
acetát sukcinát hypromelózy
stearát horečnatý (E470b)
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
stearyl-fumarát sodný

Filmotvorný obal

karnaubský vosk (E903)
hypromelóza (E464)
žltý oxid železitý (E172)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Neodstraňujte vysúšadlo. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje fľašu z polyetylénu s vysokou hustotou (high density polyethylene, HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom s vysúšadlom zo silikagélu.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

- 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami.
- 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2018
 Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obalené tablety
doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu, 300 mg lamivudínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Delstrigo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obalené tablety
doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg doravirínu, 300 mg lamivudínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1333/001

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obalené tablety doravirín/lamivudín/tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Delstrigo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Delstrigo
3. Ako užívať Delstrigo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Delstrigo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Delstrigo a na čo sa používa

Čo je Delstrigo

Delstrigo sa používa na liečbu infekcie HIV („vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti“). Patrí do skupiny liekov nazývanej „antiretrovírusové lieky“.

Delstrigo obsahuje liečivá:

- doravirín – nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (z anglického non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)
- lamivudín – nukleozidový analóg inhibítora reverznej transkriptázy (z anglického nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI)
- tenofovir-dizoproxil – nukleozidový analóg inhibítora reverznej transkriptázy (z anglického nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI)

Na čo sa Delstrigo používa

Delstrigo sa používa na liečbu infekcie HIV u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg. HIV je vírus, ktorý spôsobuje AIDS („syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti“). Delstrigo neužívajte, ak vám váš lekár povedal, že vírus spôsobujúci vašu infekciu je odolný voči ktorémukoľvek liečivu obsiahnutému v Delstrigo.

Ako Delstrigo účinkuje

Delstrigo účinkuje tak, že zabráňuje HIV v tvorbe ďalších vírusov vo vašom tele. K tomu dochádza:

- znížením množstva HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“)
- zvýšením počtu bielych krviniek nazývaných „CD4⁺ T“. Môže to posilniť váš imunitný systém a znížiť tak riziko skorého úmrtia alebo napadnutia infekciami z dôvodu oslabeného imunitného systému.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Delstrigo

Neužívajte Delstrigo

- ak ste alergický na doravirín, lamivudín alebo tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu záchvatov kŕčov)
 - rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu tuberkulózy)
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti) alebo prípravky, ktoré ho obsahujú
 - mitotán (liek na liečbu rakoviny)
 - enzalutamid (liek na liečbu rakoviny prostaty)
 - lumakaftor (liek na liečbu cystickej fibrózy)

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Delstrigo neužívajte. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Delstrigo. Pozri tiež zoznam v časti „Iné lieky a Delstrigo“.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Delstrigo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou Delstrigom boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy. Prestaňte užívať Delstrigo a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4.

Zhoršenie infekcie hepatitídy B

Ak máte infekciu HIV súbežne s infekciou spôsobenou vírusom hepatitídy B, vaša infekcia hepatitídy B sa môže zhoršiť, ak prestanete Delstrigo užívať. Je možné, že budete potrebovať vyšetrenia krvi niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Porozprávajte sa so svojím lekárom o vašej liečbe hepatitídy B.

Vznik nových alebo zhoršenie problémov s obličkami, vrátane zlyhania obličiek

Môže sa to stať u niektorých ľudí užívajúcich Delstrigo. Váš lekár vám urobí vyšetrenia krvi, aby skontroloval funkciu vašich obličiek pred a počas liečby Delstrigom.

Problémy s kosťami

Môže sa to stať u niektorých ľudí užívajúcich Delstrigo. Medzi problémy s kosťami patrí bolesť kostí, mäknutie alebo rednutie (čo môže viesť k vzniku zlomenín). Môže sa objaviť aj bolesť kĺbov alebo svalov alebo svalová slabosť. Možno bude potrebné, aby váš lekár spravil ďalšie vyšetrenia, aby skontroloval vaše kosti.

Syndróm imunitnej reaktívacie

Môže sa to stať na začiatku užívania akéhokoľvek lieku proti HIV vrátane Delstriga. Váš imunitný systém sa môže posilniť a začať bojovať s infekciami, ktoré boli dlhodobo skryté vo vašom tele. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové príznaky po začatí užívania vášho lieku proti HIV.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu vašej infekcie HIV, sa môžu objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Užívanie Delstriga sa u detí mladších ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neskúmalo.

Iné lieky a Delstrigo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že iné lieky môžu ovplyvniť účinok Delstriga a Delstrigo môže tiež ovplyvniť účinok iných liekov.

Niektoré lieky nesmiete užívať s Delstrigom. Pozri zoznam v časti „Neužívajte Delstrigo“.

Predtým, ako začnete užívať nasledujúce lieky s Delstrigom, poraďte sa so svojim lekárom, pretože je možné, že bude chcieť upraviť dávku vašich liekov:

- bosentan (liek na liečbu ochorenia pľúc)
- dabrafenib (liek na liečbu rakoviny kože)
- lezinurad (liek na liečbu dny)
- modafinil (liek na liečbu nadmernej spavosti)
- nafcilin (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií)
- rifabutín (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza)
- etyltelotristát (liek na liečbu hnačky u ľudí s karcinoidným syndrómom)
- tioridazín (liek na liečbu psychických porúch ako je schizofrénia).

Ak váš lekár rozhodne o tom, že máte tieto lieky užívať s Delstrigom, predpíše vám 100 mg tabletu doravirínu, ktorú máte užívať jedenkrát denne približne 12 hodín po užití dávky Delstriga.

Ak užívate nasledovné liečivá spolu s Delstrigom, váš lekár možno bude kontrolovať hladiny liekov vo vašej krvi alebo vás sledovať v súvislosti s výskytom vedľajších účinkov:

- ledipasvir/sofosbuvir (lieky na liečbu infekcie hepatitídy C)
- sirolimus (liek používaný na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii)
- sofosbuvir/velpatasvir (lieky na liečbu infekcie hepatitídy C)
- takrolimus (liek používaný na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii)
- lieky (zvyčajne tekutiny) obsahujúce sorbitol a iné alkoholové cukry (ako sú xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom o rizikách a prínosoch užívania Delstriga. Uprednostňuje sa vyhnúť sa užívaniu Delstriga počas tehotenstva. Je to preto, lebo počas tehotenstva sa liek neskúmal a nie je známe, či Delstrigo bude mať škodlivé účinky na vaše dieťa počas tehotenstva.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte opatrný pri vedení vozidiel, jazde na bicykli alebo pri obsluhu strojov, ak po užití tohto lieku pociťujete únavu, závrat alebo ospalosť.

Tablety Delstriga obsahujú laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate laktózu, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Delstrigo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Delstrigo predstavuje úplný režim liečby infekcie HIV užívaný vo forme jednej tablety.

Akú dávku užiť

Odporúčaná dávka je 1 tableta jedenkrát denne. Ak užívate niektoré lieky, váš lekár možno bude potrebovať zmeniť množstvo doravirínu, ktoré užívate. Pozri časť „Iné lieky a Delstrigo“ pre zoznam liekov.

Užívanie tohto lieku

- Prehltnite celú tabletu (nedrvtu ju ani nežuвайте).
- Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak užijete viac Delstriga, ako máte

Neužívajte viac Delstriga, ako je odporúčaná dávka. Ak náhodne užijete viac tabliet, kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Delstrigo

- Je dôležité, aby ste nevynechávali alebo nepreskakovali žiadnu dávku Delstriga.
- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak však máte ďalšiu dávku užiť v čase kratšom ako 12 hodín, preskočte vynechanú dávku a užite svoju ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte vo svojej liečbe ako zvyčajne.
- Neužívajte naraz dve dávky Delstriga, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, ako máte postupovať, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Delstrigo

Dbajte o to, aby ste nespotrebovali všetky tablety a nezostali bez Delstriga. Požiadajte o lekárske predpis alebo sa porozprávajte so svojím lekárom predtým, ako spotrebujete všetky tablety Delstriga.

Ak prestanete užívať Delstrigo, váš lekár vám bude často kontrolovať váš zdravotný stav a pravidelne niekoľko mesiacov vám bude robiť vyšetrenia krvi, aby skontroloval infekciu HIV. Ak máte infekciu HIV a infekciu hepatitídy B, je obzvlášť dôležité, aby ste neukončovali liečbu Delstrigom bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Výsledky krvných vyšetrení alebo príznaky u niektorých pacientov naznačovali, že sa u nich po ukončení užívania lamivudínu alebo tenofovir-dizoproxil (dve z troch liečiv Delstriga) zhoršila hepatitída. Ak sa užívanie Delstriga ukončí, váš lekár vám môže odporučiť pokračovať v liečbe hepatitídy B. Môže byť potrebné, aby ste sa podrobili vyšetreniam krvi kvôli kontrole funkcie vašej pečene počas 4 mesiacov po ukončení liečby. U niektorých pacientov s pokročilým štádiom ochorenia pečene alebo cirhózou sa ukončenie liečby týmto liekom neodporúča, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, ktorá môže byť život ohrozujúca.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Neprestávajú ho užívať bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi.

Prestaňte užívať Delstrigo a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo okrúhle škvrny na trupe, často s pľuzgiermi uprostred, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza). Časť týchto reakcií nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vykytnúť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- nezvyčajné sny, problémy so spánkom (nespavosť)
- bolesť hlavy, závrat, spavosť
- kašeľ, príznaky súvisiace s nosom
- nevoľnosť (nauzea), hnačka, bolesť žalúdka, vracanie, plynatosť (nadúvanie)
- vypadávanie vlasov, vyrážka
- príznaky súvisiace so svalmi (bolesť, stuhnutosť)
- únava, horúčka.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- nočné mory, depresia, úzkosť, podráždenosť, zmätenosť, samovražedné myšlienky
- ťažkosti so sústredením sa, problémy s pamäťou, mravčenie v rukách a chodidlách, stuhnuté svaly, nízka kvalita spánku
- vysoký krvný tlak
- zápcha, nepríjemný pocit v žalúdku, nafúknuté brucho (abdominálna distenzia), porucha trávenia, mäkká konzistencia stolice, kŕče v žalúdku, časté vyprázdňovanie stolice, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) (vyvolávajúci bolesť žalúdka, vracanie)
- svrbenie
- bolesť kĺbov, rozklad svalového tkaniva, svalová slabosť
- pocit slabosti, celkový pocit choroby.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- znížený počet bielych krviniek vo vašej krvi (neutropénia)
- znížený počet červených krviniek vo vašej krvi (anémia)
- znížené hladiny krvných doštičiek vo vašej krvi (môžete ľahšie začať krváčať)
- znížené hladiny fosfátov
- znížené hladiny draslíka vo vašej krvi
- zvýšené hladiny kreatinínu vo vašej krvi
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (AST)
- zvýšené hladiny lipázy (enzým štiepiaci tuky)
- zvýšené hladiny amylázy (enzým štiepiaci cukry)
- znížené hladiny hemoglobínu (červené krvné farbivo).

Bolesti svalov, svalová slabosť a zníženie hladiny draslíka alebo fosfátov v krvi sa môžu objaviť v dôsledku poškodenia buniek obličkových kanálikov.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:

- agresivita, halucinácie, problémy s prispôbením sa zmenám, zmeny nálady, námesačnosť
- sťažené dýchanie, zväčšené mandle
- pocit neúplného vyprázdnenia stolice
- zväčšenie alebo stukovatenie pečene, zožltnutie kože alebo očí, bolesť v bruchu (brušná dutina) spôsobená zápalom pečene
- zápal kože z dôvodu alergie, začervenanie na lícach, nose, brade alebo čele, hrčky alebo vyrážky na tvári, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- svalová slabosť, oslabenie kostí (s bolesťou kostí a niekedy spôsobujúce zlomeniny)
- poškodenie obličiek, obličkové kamene, zlyhanie obličiek, poškodenie buniek obličkových kanálikov, poškodenie obličiek, vylučovanie veľkého množstva moču a smäd
- bolesť v hrudi, pocit chladu, bolesť, smäd.

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- znížené hladiny horčíka
- laktátovú acidózu (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi)
- zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy.

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb:

Vyšetrenia krvi tiež môžu ukázať:

- zlyhanie kostnej drene v tvorbe nových červených krviniek (čistá aplázia červených krviniek).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Delstrigo

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP.
- Vo fľaši sa nachádza vysúšadlo, ktoré chráni tablety pred vlhkosťou. Vo fľaši môže byť viac ako jedno. Vysúšadlo udržiavajte vo vnútri fľaše. Nevyhadzujte ho, kým ste nespotrebovali všetky tablety.
- Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Delstrigo obsahuje

- Liečivá sú doravirín 100 mg, lamivudín 300 mg a tenofovir-dizoproxil 245 mg (vo forme fumarátu).
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kroskarmelózy (E468), acetát sukcinát hypromelózy, stearát horečnatý (E470b), mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), stearyl-fumarát sodný. Tablety sú obalené filmom, ktorý pozostáva z nasledujúcich zložiek: karnaubský vosk (E903), hypromelóza (E464), žltý oxid železitý (E172), monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171) a triacetín (E1518).

Ako vyzerá Delstrigo a obsah balenia

Delstrigo je dostupný ako žltá filmom obalená tableta oválneho tvaru s vytlačeným logom spoločnosti a „776“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

- 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami.
- 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.