

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina (3TC) in 245 mg dizoproksiltenofovirata kot dizoproksiltenofovirijevega fumarata (TDF).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

rumena, ovalna, 21,59 mm x 11,30 mm velika tableta z vtisnjanim logotipom podjetja in oznako 776 na eni strani in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Delstrigo je indicirano za zdravljenje odraslih, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1), ki nimajo in tudi nikoli niso imeli znakov odpornosti proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI), lamivudinu ali tenofovirju (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Delstrigo je indicirano tudi za zdravljenje mladostnikov, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 35 kg, okuženih s HIV-1, ki nimajo in tudi nikoli niso imeli znakov odpornosti proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI), lamivudinu ali tenofovirju, in pri katerih so se pojavili toksični učinki, zaradi katerih uporaba drugih shem zdravljenja, ki ne vsebujejo dizoproksiltenofovirata, ni mogoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem oseb, ki so okužene z virusom HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Delstrigo je ena 100/300/245-mg tableta peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo Delstrigo uporablja sočasno z rifabutinom, je treba odmerek doravirina povečati na 100 mg dvakrat na dan. To dosežemo z dodatkom 100-mg tablete doravirina (kot samostojnega zdravila), ki jo bolnik vzame približno 12 ur po odmerku zdravila Delstrigo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba doravirina z drugimi zmernimi induktorji CYP3A ni ovrednotena, pričakuje pa se znižanje koncentracije doravirina. Če se sočasni uporabi z drugimi zmernimi induktorji CYP3A (npr. z dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ni

mogoče izogniti, mora bolnik vsak dan vzeti tudi eno 100-mg tableto doravirina približno 12 ur po odmerku zdravila Delstrigo (glejte poglavje 4.5).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Delstrigo in je od časa, ko ga vzame po navadi, minilo manj kot 12 ur, mora zdravilo Delstrigo vzeti čim prej in nato nadaljevati jemanje po običajnem urniku. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Delstrigo in je od časa, ko ga vzame po navadi, minilo več kot 12 ur, naj ne vzame izpuščenega odmerka, temveč naj namesto tega vzame naslednji odmerek ob rednem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti 2 odmerkov naenkrat.

Posebne populacije

Starejše osebe

Podatkov o uporabi doravirina, lamivudina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo. Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačen odmerek kot mlajši odrasli bolniki (glejte poglavje 5.2). Posebna previdnost je v tej starostni skupini potrebna zaradi starostnih sprememb, npr. zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 50 ml/min odmerka zdravila Delstrigo ni treba prilagoditi.

Zdravila Delstrigo se ne sme uvesti bolnikom, ki imajo ocenjeni očistek kreatinina < 50 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Če se ocenjeni očistek kreatinina zmanjša pod 50 ml/min, je treba zdravilo Delstrigo prenehati uporabljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba prilagoditi interval odmerjanja lamivudina in dizoproksiltenofovirata, to pa s kombinirano tableto ni mogoče (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter odmerka kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) doravirin ni raziskan. Ni znano, ali se izpostavljenost doravirinu pri bolnikih s hudo okvaro jeter poveča, zato je v primeru uporabe kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Delstrigo pri otrocih, mlajših od 12 let ali s telesno maso manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Delstrigo je treba jemati peroralno, enkrat na dan, s hrano ali brez nje; tableto je treba pogoltniti celo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontraindicirana je sočasna uporaba z močnimi induktorji encima citokroma P450 CYP3A, ker je mogoče pričakovati pomembno zmanjšanje koncentracije doravirina v plazmi, to pa lahko zmanjša učinkovitost zdravila Delstrigo (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Med takšna spadajo naslednja zdravila (toda ne samo ta):

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin,
- rifampicin, rifapentin,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*),
- mitotan,

- enzalutamid,
- lumakaftor.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z NNRTI povezane substitucije in uporaba doravirina

Doravirina niso ocenili pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom katerega koli drugega protiretrovirusnega zdravljenja. Z NNRTI povezane mutacije, ugotovljene ob presejanju, so bile v študijah faz 2b/3 eno od meril za ne vključitev. Mejna vrednost za zmanjšanje občutljivosti zaradi različnih z NNRTI povezanih substitucij, pri kateri pride do zmanjšanja klinične učinkovitosti, ni ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Ni zadostnih kliničnih dokazov za podporo uporabi doravirina pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki imajo dokazano odpornost proti NNRTI.

Hudo akutno poslabšanje hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV-1 in HBV

Pri vseh bolnikih s HIV-1 je treba pred uvedbo protiretrovirusnega zdravljenja opraviti testiranje prisotnosti virusa hepatitisa B (HBV).

Pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV-1 in HBV, ki so prenehali uporabljati lamivudin ali dizoproksiltenofovirat (dve od sestavin zdravila Delstrigo), so poročali o hudem akutnem poslabšanju hepatitisa B (npr. jetrna dekompenzacija in odpoved jeter). Bolnike, ki so sočasno okuženi s HIV-1 in HBV, je treba natančno klinično in laboratorijsko spremljati vsaj še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Delstrigo. Če je primerno, je lahko potrebna uvedba zdravljenja proti hepatitisu B, zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, kajti poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo in odpoved jeter.

Novonastala okvara ledvic ali poslabšanje okvare ledvic

Med uporabo dizoproksiltenofovirata, sestavine zdravila Delstrigo, so poročali o okvari ledvic, vključno s primeri akutne odpovedi ledvic in Fanconijevega sindroma (okvara ledvičnih tubulov s hudo hipofosfatemijo).

Zdravilu Delstrigo se je treba izogniti, če bolnik trenutno uporablja ali je nedavno uporabljal kakšna nefrotoksična zdravila (npr. velike odmerke ali več različnih nesteroidnih protivnetnih zdravil [NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products]) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so imeli dejavnike tveganja za moteno delovanje ledvic in so se na dizoproksiltenofoviratu zdeli stabilni, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic po uvedbi velikih odmerkov ali več NSAID. Nekateri bolniki so potrebovali sprejem v bolnišnico in nadomestno zdravljenje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za moteno delovanje ledvic, je treba razmisliti o alternativah NSAID.

Stalne kostne bolečine ali njihovo poslabšanje, bolečine v okončinah, zlomi in/ali boleče ali šibke mišice so lahko znaki proksimalne ledvične tubulopatije; če se pojavijo, je treba pri bolnikih s tveganjem nemudoma oceniti delovanje ledvic.

Očistek kreatinina je priporočljivo določiti pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Delstrigo in, če je klinično primerno, med zdravljenjem. Pri bolnikih s tveganjem za moteno delovanje ledvic, vključno z bolniki, ki so že kdaj imeli ledvične dogodke med prejetjem dipivoksiladefovirata, je pred uvedbo zdravila Delstrigo priporočljivo določiti očistek kreatinina, fosfor v serumu, glukozo v urinu in beljakovine v urinu. Kontrole delovanja ledvic med zdravljenjem z zdravilom Delstrigo pa morajo biti pogostejše, v skladu z bolnikovim zdravstvenim stanjem.

Lamivudin in dizoproksiltenofovirat se izločata predvsem skozi ledvice. Če se ocenjeni očistek kreatinina zmanjša pod 50 ml/min, je treba zdravilo Delstrigo prenehati uporabljati, kajti tablete s fiksno kombinacijo učinkovin ne omogočajo potrebne prilagoditve intervala odmerjanja lamivudina in dizoproksiltenofovirata (glejte poglavje 4.2).

Izgubljanje kostnine in motnje mineralizacije

Mineralna gostota kosti

V kliničnih preskušanjih pri odraslih, okuženih s HIV-1, je uporabo dizoprosiltenofovirata spremljalo nekoliko večje zmanjšanje mineralne gostote kosti (MKG) in povečanje biokemičnih označevalcev kostne presnove, kar nakazuje večjo kostno premeno v primerjavi s primerjalnimi učinkovinami. Prejemniki dizoprosiltenofovirata so imeli tudi višjo koncentracijo paratiroidnega hormona in 1,25 vitamina D v serumu. V drugih študijah (prospektivnih in presečnih) so najizrazitejše zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, ki so dizoprosiltenofovirat prejeli v shemi, ki je vključevala ojačen zaviralec proteaz.

Kostne nepravilnosti (ki v redkih primerih pripomorejo k zlomom) so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo.

Učinki sprememb MKG in biokemičnih označevalcev, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome niso znani. Pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki imajo v anamnezi patološke zlome kosti ali druge dejavnike tveganja za osteoporozo ali izgubljanje kostnine, je treba razmisliti o meritvi MKG. Učinek dodajanja kalcija in vitamina D sicer ni raziskan, toda njuno dodajanje lahko koristi vsem bolnikom. V primeru suma na kostne nepravilnosti je potrebno ustrezno posvetovanje.

Motnje mineralizacije

V povezavi z uporabo dizoprosiltenofovirata so poročali o primerih osteomalacije, povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo, ki se je kazala s kostnimi bolečinami ali bolečinami v okončinah ter lahko pripomore k zlomom. Pri bolnikih s proksimalno ledvično tubulopatijo so poročali o artralgiyah in bolečinah v mišicah ali šibkosti mišic. Na hipofosfatemijo in osteomalacijo zaradi proksimalne ledvične tubulopatije je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo tveganje za moteno delovanje ledvic in se jim med jemanjem zdravil z dizoprosiltenofoviratom pojavijo stalni kostni ali mišični simptomi oz. se jim takšne težave poslabšajo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z drugimi protivirusnimi zdravili

Kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo lamivudin, ali z zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat, tenofoviralfenamid ali dipivoksiladefovirat (glejte poglavje 4.5). Kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat se ne sme uporabljati z doravirinom, razen če je potrebna prilagoditev odmerka (npr. med jemanjem rifabutina) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Uporaba z induktorji CYP3A

V primeru predpisovanja doravirina z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost doravirinu, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Vnetni sindrom imunske obnove

Med zdravljenjem s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove. Med uvodno fazo kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja se lahko pri bolnikih, katerih imunski sistem se odzove, razvije vnetni odziv na indolentne ali rezidualne oportunistične okužbe (kot so npr. okužba z *Mycobacterium avium*, z virusom citomegalije, pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ali tuberkuloza), zaradi katerih so lahko potrebne dodatne preiskave in zdravljenje.

V okviru imunske obnove so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (npr. Gravesove bolezni, avtoimunski hepatitis, polimiozitis in Guillan-Barréjevega sindroma), toda čas do začetka njihovega pojava je bolj spremenljiv in pojavijo se lahko več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Laktoza

Zdravilo Delstrigo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Delstrigo je popolna shema za zdravljenje okužbe s HIV-1, zato se ga ne sme uporabljati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Tukaj niso navedene informacije o možnih medsebojnih delovanjih zdravila z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravilo Delstrigo vsebuje doravirin, lamivudin in dizoproksiltenofovirat, zato so zanj pomembna vsa medsebojna delovanja, ugotovljena za vsako od teh učinkovin posamezno; prikazana so v preglednici 1.

Vpliv drugih zdravil na doravirin, lamivudin in dizoproksiltenofovirat

Doravirin

Doravirin se presnovi predvsem s CYP3A, zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivajo na očistek doravirina (glejte poglavje 5.2). Kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki so močni induktorji encima CYP3A, ker je mogoče pričakovati pomembno zmanjšanje koncentracije doravirina v plazmi, to pa lahko zmanjša učinkovitost te kombinacije (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Sočasna uporaba z zmernim induktorjem CYP3A rifabutinom je zmanjšala koncentracijo doravirina (glejte preglednico 1). Če se zdravilo Delstrigo uporablja sočasno z rifabutinom, mora bolnik vsak dan dobiti 100-mg odmerek doravirina, približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat z drugimi zmernimi induktorji CYP3A ni ovrednotena, pričakuje pa se zmanjšanje koncentracije doravirina. Če se sočasni uporabi z drugimi zmernimi induktorji CYP3A (npr. z dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ni mogoče izogniti, je treba vsak dan dati 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po uporabi kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat in zdravil, ki zavirajo CYP3A, lahko poveča koncentracijo doravirina v plazmi, vendar pa med sočasno uporabo z zaviralci CYP3A odmerka doravirina ni treba prilagoditi.

Lamivudin

Lamivudin se izloča predvsem skozi ledvice s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije (glejte poglavje 5.2). Zato lahko sočasna uporaba kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat z zdravili, ki zmanjšajo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo, poveča koncentracijo lamivudina v serumu.

Dizoproksiltenofovirat

Tenofovir se izloča predvsem skozi ledvice s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije (glejte poglavje 5.2). Zato lahko sočasna uporaba kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat z zdravili, ki zmanjšajo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo preko OAT1, OAT3 ali MRP4, poveča koncentracijo tenofovirja v serumu.

Zaradi dizoproksiltenofovirata v kombinaciji doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat se je uporabi kombinacije treba izogniti v primeru trenutne ali nedavne uporabe nefrotoksičnih zdravil. Primeri

takšnih zdravil so aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciclovir, valganciklovir, aminoglikozidi (npr. gentamicin) in uporaba velikih odmerkov ali več različnih NSAID, vendar ta seznam ni izčrpen (glejte poglavje 4.4).

Vpliv doravirina, lamivudina in dizoproksiltenofovirata na druga zdravila

Doravirin

Ni verjetno, da bi doravirin v odmerku 100 mg enkrat na dan klinično pomembno vplival na plazemsko koncentracijo zdravil, ki so za absorpcijo in/ali odstranjevanje odvisna od transportnih beljakovin oziroma se presnavljajo z encimi CYP.

Vendar pa je sočasna uporaba doravirina in občutljivega substrata CYP3A midazolama za 18 % zmanjšala izpostavljenost midazolamu; to kaže, da doravirin morda šibko inducira CYP3A. Zato je med sočasno uporabo doravirina in zdravil, ki so občutljivi substrati CYP3A in imajo tudi ozko terapevtsko okno (npr. takrolimus in sirolimus), potrebna previdnost.

Lamivudin

Lamivudin ne zavira in ne inducira encimov CYP.

Tenofovir

Glede na rezultate poskusov *in vitro* in znane poti odstranjevanja tenofovirja je možnost za medsebojna delovanja tenofovirja in drugih zdravil preko CYP majhna.

Preglednica medsebojnih delovanj

Preglednica 1 prikazuje ugotovljena in druga možna medsebojna delovanja zdravil s posameznimi sestavinami zdravila Delstrigo. Ta preglednica ni izčrpana. Povečanje je označeno kot ↑, zmanjšanje kot ↓ in brez spremembe kot ↔. Za možna medsebojna delovanja zdravil z dizoproksiltenofoviratom ali lamivudinom glejte poglavji 4.4 in 5.2.

Preglednica 1: Medsebojna delovanja posameznih sestavin zdravila Delstrigo in drugih zdravil

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/dizoproksiltenofoviratom
Zdravila za zmanjševanje kisline		
antacid (peroralna suspenzija aluminijevega in magnezijevega hidroksida) (20 ml enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Odmerka ni treba prilagoditi.
pantoprazol (40 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Odmerka ni treba prilagoditi.
omeprazol	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
Zaviralci angiotenzinske konvertaze		
lizinopril	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ lizinopril	Odmerka ni treba prilagoditi.
Antiandrogeni		
enzalutamid	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.
Antiepileptiki		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antidiabetiki		
metformin (1000 mg enkratni odmerki, doravirin 100 mg 1x/dan)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Odmerka ni treba prilagoditi.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
Antidiaroiiki		
etiltelotristat	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerka doravirina 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.
Zdravila proti protinu in urikozurična zdravila		
lesinurad	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerka doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.
Antimikobakterijska zdravila		
Enkratni odmerek rifampicina (600 mg enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek) Večkratni odmerki rifampicina (600 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
rifapentin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
rifabutin (300 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (indukcija CYP3A)	Če se kombinacija doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat uporablja sočasno z rifabutinom, je treba vsak dan vzeti tudi 100-mg odmerka doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
Antineoplastična zdravila		
mitotan	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.
Azolski antimikotiki		
ketokonazol (400 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerki)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zaviralci kalcijevih kanalčkov		
diltiazem verapamil	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zdravila za cistično fibrozo		
lumakaftor	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoproksiltenofoviratom
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	<p>Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano.</p> <p>Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)</p>	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat.
Protivirusna zdravila proti hepatitisu C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvirja 1x/dan + 200 mg grazoprevirja 1x/dan, doravirin 100 mg 1x/dan)	<p>↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (zavrtje CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Odmerka ni treba prilagoditi.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvirja enkratni odmerek + 400 mg sofosbuvirja enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	<p>↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Pričakovano: ↑ tenofovir</p>	Bolnike, ki prejemajo kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat sočasno s kombinacijo ledipasvir/sofosbuvir, je treba nadzorovati glede neželenih učinkov dizoproksiltenofovirata.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoproksiltenofoviratom
sofosbuvir/velpatasvir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Bolnike, ki prejemajo kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat sočasno s kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir, je treba nadzorovati glede neželenih učinkov dizoproksiltenofovirata.
sofosbuvir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
daklatasvir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir in dasabuvir +/- ritonavir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A zaradi ritonavirja)	Odmerka ni treba prilagoditi.
dasabuvir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
glekaprevir, pibrentasvir	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↑ doravirin (zavrtje CYP3A)	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
ribavirin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin	Odmerka ni treba prilagoditi.
Dodatki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Protivirusna zdravila proti HIV		
dizoprosiltenofovirat (300 mg 1x/dan, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Odmerka ni treba prilagoditi.
lamivudin + dizoprosiltenofovirat (300 mg lamivudina enkratni odmerek + 245 mg dizoprosiltenofovirata enkratni odmerek, doravirin 100 mg enkratni odmerek)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Imunosupresivi		
takrolimus sirolimus	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A)	Kontrolirajte koncentracijo takrolimusa oz. sirolimusa v krvi, kajti lahko je potrebna prilagoditev odmerka teh zdravil.
Zaviralci kinaz		
dabrafenib	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
Razno		
raztopina sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerek peroralne raztopine 300 mg lamivudina lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, razmislite o pogostejših kontrolah virusnega bremena HIV-1.
Opioidni analgetiki		
metadon (20-200 mg 1x/dan individualiziran odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan)	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Odmerka ni treba prilagoditi.
buprenorfin nalokson	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Odmerka ni treba prilagoditi.
Peroralni kontraceptivi		
0,03 mg etinilestradiola/ 0,15 mg levonorgestrela enkratni odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan	↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Odmerka ni treba prilagoditi.
norgestimat/etinilestradiol	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ norgestimat/etinilestradiol	Odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na koncentracijo zdravila Razmerje geometričnih sredin (90 % IZ)*	Priporočilo glede sočasne uporabe z doravirinom/lamivudinom/ dizoprosiltenofoviratom
Psihostimulansi		
modafinil	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Sočasni uporabi se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba vsak dan vzeti 100-mg odmerek doravirina približno 12 ur po odmerku kombinacije doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat.
Sedativi/hipnotiki		
midazolam (2 mg enkratni odmerek, doravirin 120 mg 1x/dan)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Odmerka ni treba prilagoditi.
Statini		
atorvastatin (20 mg enkratni odmerek, doravirin 100 mg 1x/dan)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Odmerka ni treba prilagoditi.
rosuvastatin simvastatin	Medsebojno delovanje z doravirinom ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoprosiltenofovirat ni raziskano. Pričakovano: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Odmerka ni treba prilagoditi.
↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = brez spremembe IZ = interval zaupanja, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan *AUC _{0-∞} za enkratni odmerek, AUC ₀₋₂₄ za uporabo enkrat na dan		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi doravirina pri nosečnicah je malo ali jih sploh ni. Obsežni podatki pri nosečnicah (več kot 3000 izidov od prvega trimesečja), ki so jemale samostojno učinkovino lamivudin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, ne kažejo malformacijskih toksičnih učinkov. Zmeren obseg podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi bil dizoprosiltenofovirat povezan z malformacijami ali toksičnimi učinki pri plodu/novorojenčku.

Register uporabe protiretrovirusnih zdravil v nosečnosti

Za okužene nosečnice, ki so med nosečnostjo prejemale protiretrovirusna zdravila, je za spremljanje izidov pri materi in plodu na voljo register. Zdravnike prosimo, naj takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Rezultati študij z doravirinom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Rezultati študij z dizoprosiltenofoviratom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov dizoprosiltenofovirata na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Rezultati študij na živalih z lamivudinom so pokazali porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je, da lamivudin pri človeku prehaja skozi placento.

Lamivudin lahko zavira replikacijo celične DNA (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Iz previdnosti se je uporabi zdravila Delstrigo med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se doravirin pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali, da se doravirin izloča v mleko (glejte poglavje 5.3).

Lamivudin so zaznali pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih zdravljenih žensk. Določitev pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi HIV, je pokazala, da je koncentracija lamivudina v serumu dojenih dojenčkov mater, zdravljenih zaradi HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. Podatkov o varnosti lamivudina, uporabljenega pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni.

Tenofovir se izloča v materino mleko. O učinkih tenofovirja pri novorojenčkih/dojenčkih ni dovolj informacij.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Delstrigo na plodnost pri človeku ni. Rezultati študij na živalih niso pokazali škodljivih vplivov doravirina, lamivudina ali dizoproksiltenofovirata na plodnost ob izpostavljenostih, ki so bile večje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega kliničnega odmerka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Delstrigo ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da so med zdravljenjem z zdravilom Delstrigo poročali o utrujenosti, omotici in zaspanosti (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogosteje poročana neželena učinka v kliničnih preskušanjih 3. faze z doravirinom in 2 nukleozidnima analogoma, zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI), sta bila navzea (4 %) in glavobol (3 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki pri doravirinu in 2 NRTI iz kliničnih preskušanj 3. faze (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT in DRIVE AHEAD) so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih s kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat

Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Redki	pustulozen izpuščaj
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	nevtropenija*, anemija*, trombocitopenija*
Zelo redki	čista aplazija eritrocitov*
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	hipofosfatemija, hipokaliemija*
Redki	hipomagneziemija, laktacidoza*
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nenormalne sanje, nespečnost ¹
Občasni	nočne more, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, stanje zmedenosti, samomorilno razmišljanje
Redki	agresivnost, halucinacije, motnja prilagajanja, spremenjeno razpoloženje, somnambulizem
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol, omotica, zaspanost
Občasni	motnje pozornosti, motnje spomina, parestezije, hipertonijska, slaba kakovost spanja
Zelo redki	periferna nevropatija (ali parestezije)*
Žilne bolezni	
Občasni	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	kašelj*, nosni simptomi*
Redki	dispneja, hipertrofija tonzil
Bolezni prebavil	
Pogosti	navzea, diareja, bolečine v trebuhu ⁴ , bruhanje, napenjanje
Občasni	konstipacija, nelagodje v trebuhu ⁵ , napetost trebuha, dispepsija, mehko blato ⁶ , motnja gastrointestinalne motilitete ⁷ , pankreatitis*
Redki	rektalni tenezem
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Redki	steatoza jeter*, hepatitis*
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	alopecija*, izpuščaj ⁸
Občasni	srbenje
Redki	alergijski dermatitis, rozacea, angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	mišične motnje*
Občasni	mialgija, artralgijska, rabdomioliza* [†] , šibkost mišic* [†]
Redki	mišično-skeletna bolečina, osteomalacija (kaže se s kostnimi bolečinami in v redkih primerih pripomore k zlomom)*, miopatija*
Bolezni sečil	
Občasni	zvišanje kreatinina*, proksimalna ledvična tubulopatija (vključno s Fanconijevim sindromom)*
Redki	akutna okvara ledvic, ledvična motnja, kamen v sečilih, nefrolitiazna, akutna odpoved ledvic*, odpoved ledvic*, akutna tubularna nekroza*,

Pogostnost	Neželeni učinki
	nefritis (vključno z intersticijskim nefritisom)*, nefrogeni diabetes insipidus*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura*
Občasni	astenija, splošno slabo počutje
Redki	bolečina v prsnem košu, mrzlica, bolečina, žeja
Preiskave	
Pogosti	zvišanje alanin-aminotransferaze ⁹
Občasni	zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje lipaze, zvišanje amilaze, znižanje hemoglobina
Redki	zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi
<p>*Za ta neželeni učinek v kliničnih študijah 3. faze (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) ni bilo ugotovljeno, da bi bil povezan z doravirinom, a je vključen v preglednico kot neželen učinek na podlagi povzetka glavnih značilnosti zdravila za 3TC in/ali TDF. Uporabljena je najvišja kategorija pogostnosti, navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila za 3TC ali TDF.</p> <p>†Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne ocenjujejo ga kot vzročno povezanega z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti te motnje.</p> <p>¹nespečnost vključuje: nespečnost, nespečnost v zgodnji fazi in motnje spanja</p> <p>²depresija vključuje: depresijo, depresivno razpoloženje, hudo depresijo in persistentno depresivno motnjo</p> <p>³anksioznost vključuje: anksioznost in generalizirano anksiozno motnjo</p> <p>⁴bolečine v trebuhu vključujejo: bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha</p> <p>⁵nelagodje v trebuhu vključuje: nelagodje v trebuhu in nelagodje v epigastriju</p> <p>⁶mehko blato vključuje: mehko blato in nenormalno blato</p> <p>⁷motnja gastrointestinalne motilitete vključuje: motnjo gastrointestinalne motilitete in pogosto iztrebljanje</p> <p>⁸izpuščaj vključuje: izpuščaj, makulozen izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj in urtikarijo</p> <p>⁹zvišanje alanin-aminotransferaze vključuje: zvišanje alanin-aminotransferaze in okvaro jetrnih celic</p>	

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza

Pri uporabi dizoproksiltenofovira samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter, in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Pediatrična populacija

Varnost kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat do 48. tedna so ocenili v odprtem preskušanju (IMPAACT 2014 (Protokol 027)) pri 45 virološko suprimiranih ali še nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, okuženih s HIV-1. Varnostni profil pri pediatričnih preiskovancih je bil podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Doravirin

Podatkov o možnih akutnih simptomih in znakih prevelikega odmerjanja doravirina ni.

Lamivudin

Hemodializa (4-urna), stalna ambulantna peritonealna dializa in avtomatska peritonealna dializa so odstranile le zanemarljivo količino lamivudina, zato ni znano, ali bi stalna hemodializa v primeru prevelikega odmerjanja lamivudina klinično koristila.

Dizoproksiltenofovirat

Hemodializa učinkovito odstrani dizoproksiltenofovirat; ekstrakcijski količnik je približno 54 %. Po enkratnem 245-mg odmerku dizoproksiltenofovirata je 4-urna hemodializa odstranila približno 10 % uporabljenega odmerka tenofovirja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AR24

Mehanizem delovanja

Doravirin

Doravirin je piridinonski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1 in zavira replikacijo virusa HIV-1 z nekompetitivnim zavrtjem reverzne transkriptaze (RT) virusa HIV-1. Doravirin ne zavira človeških celičnih DNA polimeraz α in β ali mitohondrijske DNA polimeraze γ .

Lamivudin

Lamivudin je nukleozidni analog. V celicah se lamivudin fosforilira v aktivni 5'-trifosfatni presnovek, lamivudintrifosfat (3TC-TP). Glavni način delovanja 3TC-TP je zavrtje RT z zaključitvijo verige DNA po vgradnji nukleotidnega analoga.

Dizoproksiltenofovirat

Dizoproksiltenofovirat je aciklični nukleozidni fosfonatni diestrski analog adozinmonofosfata. Dizoproksiltenofovirat najprej potrebuje hidrolizo diestra, da se spremeni v tenofovir, in nato fosforiliranje s celičnimi encimi, da nastane tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat zavira aktivnost RT HIV-1 s tekmovanjem z naravnim substratom deoksiadenozin 5'-trifosfatom in – po vključitvi v DNA – z zaključitvijo verige DNA. Tenofovirdifosfat je šibek zaviralec DNA polimeraz α in β pri sesalcih ter mitohondrijske DNA polimeraze γ .

Protivirusna aktivnost v celični kulturi

Doravirin

Vrednost EC_{50} (50 % maksimalne učinkovite koncentracije) doravirina proti divjemu tipu laboratorijskih sevov HIV-1, testirana v prisotnosti 100 % normalnega človeškega seruma z uporabo

poročevalskih celic MT4-GFP, je bila $12,0 \pm 4,4$ nM. Doravirin je izkazal protivirusno aktivnost proti obsežni skupini primarnih izolatov HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) z vrednostjo EC_{50} od 1,2 do 10,0 nM. Protivirusna aktivnost doravirina ni bila antagonistična, če je bil uporabljen z lamivudinom in dizoproksiltenofoviratom.

Lamivudin

Protivirusno aktivnost lamivudina proti HIV-1 so s standardnimi preizkusi občutljivosti ocenili v številnih celičnih linijah, vključno z monociti in mononuklearnimi celicami periferne krvi. Vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,003 do 15 mikroM (1 mikroM = 0,23 mikrograma na ml). Mediana vrednost EC_{50} lamivudina proti HIV-1 kladov od A do G in virusom skupine O (n = 3 razen n = 2 za klad B) je bila 60 nM (razpon: 20-70 nM), 35 nM (razpon: 30-40 nM), 30 nM (razpon: 20-90 nM), 20 nM (razpon: od 3-40 nM), 30 nM (razpon: od 1-60 nM), 30 nM (razpon: 20-70 nM), 30 nM (razpon: 3-70 nM) in 30 nM (razpon: 20-90 nM), v tem zaporedju. Ribavirin (50 mikroM), uporabljen pri zdravljenju kronične okužbe s HCV, je v celicah MT-4 zmanjšal aktivnost lamivudina proti HIV-1 za 3,5-krat.

Dizoproksiltenofovirat

Protivirusno aktivnost tenofovirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 so ocenili v celičnih linijah limfoblastoidnih celic T, predvsem v monocitih/makrofagih in v limfocitih periferne krvi. Vrednosti EC_{50} tenofovirja so bile v razponu od 0,04 do 8,5 mikroM. Tenofovir je v celični kulturi pokazal protivirusno aktivnost proti HIV-1 kladov A, B, C, D, E, F, G in O (vrednosti EC_{50} so bile od 0,5 do 2,2 mikroM).

Odpornost

V celični kulturi

Doravirin

Proti doravirinu odporni sevi so se selekcionirali v celični kulturi začenši z divjim tipom HIV-1 različnega izvora in podtipov, ter tudi s HIV-1, odpornim proti NNRTI. Opažene nastale aminokislinske substitucije v RT so obsegale: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L in Y318F. Substitucije V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L in Y318F so povzročile 3,4-kratna do 70-kratna zmanjšanja občutljivosti za doravirin. Y318F je v kombinaciji z V106A, V106M, V108I in F227C povzročil večja zmanjšanja občutljivosti za doravirin kot sam Y318F, kar je povzročilo 10-kratno zmanjšanje občutljivosti za doravirin. Pogosti mutaciji odpornosti proti NNRTI (K103N, Y181C) se v študiji *in vitro* nista selekcionirali. V106A (ki povzroči približno 19-kratno spremembo) se je pojavila kot začetna substitucija pri virusu podtipa B, V106A ali M pa pri podtipih virusa A in C. Kasneje se je poleg substitucije V106 pojavila F227 (L/C/V) ali L234I (dvojna mutacija, ki povzroči > 100-kratno spremembo).

Lamivudin

V celičnih kulturah in pri preiskovancih, zdravljenih z lamivudinom, so se selekcionirale proti lamivudinu odporne različice HIV-1. Genotipska analiza je pokazala, da je bila odpornost posledica specifične aminokislinske substitucije v RT HIV-1 na kodonu 184 s spremembo metionina ali v izolevcin ali v valin (M184V/I).

Dizoproksiltenofovirat

Izolati HIV-1, selekcionirani s tenofovirjem, so imeli v RT HIV-1 izraženo substitucijo K65R in so bili od 2- do 4-krat manj občutljivi za tenofovir. Poleg tega je bila s tenofovirjem selekcionirana substitucija K70E v RT HIV-1, ki v majhni meri zmanjša občutljivosti za abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir.

V kliničnih preskušanjih

Še nezdravljeni odrasli preiskovanci

Doravirin

V študijah 3. faze DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD so bili vključeni predhodno še

nezdravljeni bolniki (n = 747); med merili za nevklučitev v teh dveh študijah so bile naslednje z NNRTI povezane substitucije: 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.

Naslednjo *de novo* odpornost so ugotovili v podskupini za analizo odpornosti (preiskovanci, ki so imeli HIV-1 RNA več kot 400 kopij/ml ob virološkem neuspehu ali zgodnjem prenehanju sodelovanja v študiji ter so zanje imeli podatke o odpornosti).

Preglednica 3: Razvoj odpornosti do 96. tedna v populaciji z virološkim neuspehom, opredeljenim po protokolu in v populaciji z zgodnjim prenehanjem

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r (383) + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Uspešen genotip, n	15	18	32	33
Genotipska odpornost proti				
DOR ali kontrola (DRV ali EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI osnova	2**	0	6	5
samo M184I/V	2	0	4	4
samo K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI-ji v skupini z DOR: FTC/TDF (333) ali ABC/3TC (50); NRTI-ji v skupini z DRV+r: FTC/TDF (335) ali ABC/3TC (48)				
**Preiskovanci so prejeli FTC/TDF.				
ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Nastale substitucije RT, povezane z odpornostjo proti doravirinu, so obsegale eno ali več od naslednjih: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R in Y318Y/F.

Virološko suprimirani odrasli preiskovanci

V študiji DRIVE-SHIFT so bili vključeni virološko suprimirani bolniki (N = 670), ki v anamnezi niso imeli neuspeha zdravljenja (glejte naslednje poglavje, Klinične izkušnje). Potrjena odsotnost genotipske odpornosti (pred začetkom prvega zdravljenja) proti doravirinu, lamivudinu in tenofovirju je bila del meril za vključitev pri bolnikih, ki so prešli iz sheme na osnovi zaviralcev proteaz (PI – protease inhibitors) ali zaviralcev integracije (INI – integrase inhibitors). Nevključene z NNRTI povezane substitucije so navedene zgoraj (preskušani DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD) z izjemo substitucij RT K103N, G190A in Y181C (vključene v preskušanje DRIVE-SHIFT). Pri bolnikih, ki so prešli iz sheme na osnovi NNRTI, podatki o genotipski odpornosti pred začetkom zdravljenja niso bili potrebni.

V kliničnem preskušanju DRIVE-SHIFT se med zdravljenjem z zdravilom Delstrigo pri nobenem preiskovancu v prvih 48 tednih (takojšen prehod, N = 447) ali 24 tednih (odložen prehod, N = 209) ni pojavila ne genotipska ne fenotipska odpornost proti DOR, 3TC ali TDF. Pri enem preiskovancu sta se med zdravljenjem z izhodiščno shemo pojavili mutacija RT M184M/I in fenotipska odpornost proti 3TC in FTC. Pri nobenem od 24 preiskovancev (11 v skupini s takojšnjim prehodom, 13 v skupini z odloženim prehodom), ki so imeli v izhodišču z NNRTI povezane mutacije (RT K103N, G190A ali Y181C), se do 48. tedna oz. ob času prenehanja ni pojavil virološki neuspeh.

Pediatrični preiskovanci

V kliničnem preskušanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) ni nihče izmed preiskovancev, ki so bili izhodiščno virološko suprimirani, izpolnjeval meril za analizo odpornosti. Razvoj odpornosti so ocenili pri enem še nezdravljenem preiskovancu, ki je izpolnjeval merila virološkega neuspeha, opredeljenega po protokolu (opredeljen kot 2 zaporedna rezultata testa plazemske HIV-1 RNA

≥ 200 kopij/ml) v ali po 24. tednu. Pojava genotipske ali fenotipske odpornosti proti doravirinu, lamivudinu ali tenofovirju niso zaznali.

Navzkrižna odpornost

Ugotovili niso nobene pomembne navzkrižne odpornosti med različicami HIV-1, odpornimi proti doravirinu, ter lamivudinom/emtricitabinom ali tenofovirjem, ali med različicami, odpornimi proti lamivudinu ali tenofovirju, ter doravirinom.

Doravirin

Doravirin so ovrednotili pri majhnem številu bolnikov z odpornostjo proti NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); vsi bolniki so bili 48. teden suprimirani na < 40 kopij/ml. Mejna vrednost za zmanjšanje občutljivosti zaradi različnih z NNRTI povezanih substitucij, pri kateri pride do zmanjšanja klinične učinkovitosti, ni ugotovljena.

Laboratorijskim sevom HIV-1, ki imajo v RT pogoste z NNRTI povezane mutacije, substitucije K103N, Y181C K103N/Y181C, se občutljivost za doravirin zmanjša manj kot 3-krat v primerjavi z divjim tipom virusa (ocenjeno v prisotnosti 100 % normalnega človeškega seruma). V študijah *in vitro* je lahko doravirin v klinično pomembnih koncentracijah suprimiral z NNRTI povezane substitucije K103N, Y181C in G190A.

Skupino 96 različnih kliničnih izolatov, ki so imeli z NNRTI povezane mutacije, so ovrednotili glede občutljivosti na doravirin v prisotnosti 10 % fetalnega govejega seruma. Klinični izolati s substitucijo Y188L ali substitucijami V106 v kombinaciji z A98G, H221Y, P225H, F227C ali Y318F so imeli več kot 100-krat manjšo občutljivost za doravirin. Druge substitucije so povzročile od 5- do 10-kratno spremembo (G190S (5,7-kratno), K103N/P225H (7,9-kratno), V108I/Y181C (6,9-kratno), Y181V (5,1-kratno)). Klinični pomen od 5- do 10-kratnega zmanjšanja občutljivosti ni znan.

Med zdravljenjem nastale substitucije, povezane z odpornostjo proti doravirinu, lahko povzročijo navzkrižno odpornost proti efavirenzu, rilpivirinu, nevirapinu in etravirinu. Od 8 preiskovancev, ki se jim je v ključnih študijah pojavila visoka raven odpornosti proti doravirinu, jih je 6 imelo fenotipsko odpornost proti efavirenzu in nevirapinu, 3 proti rilpivirinu, 3 pa so imeli na podlagi preizkusa *Monogram Phenosense* delno odpornost proti etravirinu.

Lamivudin

Med NRTI je bila opažena navzkrižna odpornost. Odpornostna substitucija M184I/V proti lamivudinu daje tudi odpornost proti emtricitabinu. Proti lamivudinu odporni mutanti HIV-1 so bili tudi navzkrižno odporni proti didanozinu (ddI). Pri nekaterih preiskovancih, zdravljenih z zidovudinom skupaj z didanozinom, so se pojavili izolati, odporni proti več zaviralcem RT, tudi proti lamivudinu.

Dizoproksiltenofovirat

Med NRTI je bila opažena navzkrižna odpornost. Substitucija K65R v RT HIV-1, selekcionirana s tenofovirjem, je selekcionirana tudi pri nekaterih s HIV-1 okuženih bolnikih, zdravljenih z abakavirjem ali didanozinom. Izolati HIV-1 s substitucijo K65R so bili tudi manj občutljivi na emtricitabin in lamivudin. Zato se lahko pri bolnikih, katerih virus ima substitucijo K65R, pojavi navzkrižna odpornost med temi NRTI. Substitucija K70E, klinično selekcionirana z dizoproksiltenofoviratom, zmanjša občutljivost za abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin in tenofovir. Izolati HIV-1 bolnikov (n = 20), katerih HIV-1 je imel izražene povprečno 3 z zidovudinom povezane aminokislinske substitucije RT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ali K219Q/E/N), so imeli 3,1-krat manjšo občutljivost za tenofovir. Preiskovanci, katerih virus je imel izraženo substitucijo RT L74V, brez substitucij, povezanih z odpornostjo proti zidovudinu (n = 8), so imeli manjši odziv na dizoproksiltenofovirat. Malo podatkov je na voljo za bolnike, katerih virus je imel v RT HIV-1 izraženo substitucijo Y115F (n = 3), substitucijo Q151M (n = 2) ali insercijo T69 (n = 4); vsi ti bolniki so imeli v kliničnih preskušanjih zmanjšan odziv.

Klinične izkušnje

Še nezdravljeni odrasli preiskovanci

Ugotovitve o učinkovitosti doravirina temeljijo na analizah 96-tedenskih podatkov dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih preskušanj 3. faze (DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD), v kateri so bili vključeni s HIV-1 okuženi bolniki, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (n = 1494). Za informacije o substitucijah, povezanih z NNRTI, ki so bile del meril za ne vključitev, glejte poglavje Odpornost.

V preskušanju DRIVE-FORWARD je bilo randomiziranih 766 preiskovancev in prejeli so vsaj 1 odmerek bodisi 100 mg doravirina bodisi kombinacije darunavirja + ritonavirja 800 + 100 mg enkrat na dan, oboje v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (FTC/TDF) ali z abakavirjem/lamivudinom (ABC/3TC) po izbiri raziskovalca. V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 33 let (razpon: od 18 do 69 let), 86 % jih je imelo število celic T CD4⁺ več kot 200 celic/mm³, 84 % je bilo moških, 27 % je bilo nebelcev, 4 % so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 10 % je imelo v anamnezi aids, 20 % je imelo koncentracijo HIV-1 RNA več kot 100 000 kopij/ml, 13 % jih je prejelo ABC/3TC in 87 % jih je prejelo FTC/TDF; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne.

V preskušanju DRIVE-AHEAD je bilo randomiziranih 728 preiskovancev in prejeli so vsaj 1 odmerek bodisi kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) bodisi efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (EFV/FTC/TDF) enkrat na dan. V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 31 let (razpon: od 18 do 70 let), 85 % je bilo moških, 52 % je bilo nebelcev, 3 % so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C, 14 % je imelo v anamnezi aids, 21 % je imelo HIV-1 RNA > 100 000 kopij/ml in 12 % jih je imelo število celic T CD4⁺ < 200 celic/mm³; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne.

Izidi v preskušanjih DRIVE-FORWARD in DRIVE-AHEAD 48. in 96. teden so prikazani v preglednici 4. Shemi zdravljenja na osnovi doravirina sta bili dosledno učinkoviti po vseh demografskih in izhodiščnih prognostičnih dejavnikih.

Preglednica 4: Odziv učinkovitosti (< 40 kopij/ml, metoda "Snapshot") v ključnih študijah

	študija DRIVE-FORWARD		študija DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. teden	83 %	79 %	84 %	80 %
Razlika med zdravljenjema (95 % IZ)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
96. teden*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Razlika med zdravljenjema (95 % IZ)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Izid po 48 tednih (< 40 kopij/ml) glede na izhodiščne dejavnike				
HIV-1 RNA kopij/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 %)
Število celic CD4 (celic/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 %)

	študija DRIVE-FORWARD		študija DRIVE-AHEAD	
Osnovno zdravljenje z NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	ni podatka	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	ni podatka	
Podtip virusa				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ne-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Povprečna sprememba CD4 od izhodišča				
48. teden	193	186	198	188
96. teden	224	207	238	223

*Pri analizi za 96. teden so bili določeni preiskovanci z manjkajočim HIV-1 RNA izključeni iz analize.

Virološko suprimirani odrasli preiskovanci

Učinkovitost prehoda z izhodiščne sheme (ki je obsegala dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze v kombinaciji z zaviralcem proteaz, ojačenim z ritonavirjem ali kobicistatom, ali z elvitegravirjem, ojačenim s kobicistatom, ali z nekim NNRTI) na zdravilo Delstrigo so ocenili v randomiziranem, odprtem preskušanju (DRIVE-SHIFT) pri virološko suprimiranih odraslih, okuženih s HIV-1. Preiskovanci so morali biti med uporabo svoje izhodiščne sheme virološko suprimirani (HIV-1 RNA < 40 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v preskušanje, v anamnezi niso smeli imeti virološkega neuspeha in so morali imeti potrjeno odsotnost substitucij RT, ki povzročajo odpornost proti doravirinu, lamivudinu in tenofovirju (glejte poglavje Odpornost). Preiskovance so randomizirali bodisi na prehod na zdravilo Delstrigo izhodiščno [N = 447, skupina s takojšnjim prehodom (ISG – Immediate Switch Group)] bodisi na nadaljevanje izhodiščne sheme do 24. tedna, ko so prešli na zdravilo Delstrigo [N = 223, skupina z odloženim prehodom (DSG – Delayed Switch Group)]. Izhodiščno je bila mediana starost preiskovancev 43 let, 16 % je bilo žensk in 24 % preiskovancev ni bilo belcev.

Preskušanje DRIVE-SHIFT je pokazalo, da takojšen prehod na zdravilo Delstrigo po 48 tednih ni bil inferioren nadaljevanju izhodiščne sheme po 24 tednih, kar je bilo ocenjeno z deležem preiskovancev s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml. Rezultati zdravljenja so prikazani v preglednici 5. V 24. tednu so bili rezultati med obema terapevtskima skupinama primerljivi.

Preglednica 5: Odziv učinkovitosti (metoda "Snapshot") v študiji DRIVE-SHIFT

Izid	Zdravilo Delstrigo enkrat na dan ISG 48. teden N = 447	Izhodiščna shema DSG 24. teden N = 223
HIV-1 RNA < 40 kopij/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, razlika (95 % IZ)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Delež preiskovancev (%) s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml glede na prejeto izhodiščno shemo		
Zaviralec proteaz, ojačen z ritonavirjem ali kobicistatom	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir, ojačen s kobicistatom	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)

Izid	Zdravilo Delstrigo enkrat na dan ISG 48. teden N = 447	Izhodiščna shema DSG 24. teden N = 223
Delež preiskovancev (%) s HIV-1 RNA < 40 kopij/ml glede na izhodiščno število celic T CD4⁺ (celic/mm³)		
< 200 celic/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celic/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopij/ml[†]	3 %	4 %
Brez viroloških podatkov znotraj časovnega okna	8 %	3 %
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi NU ali smrti [‡]	3 %	0
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov [§]	4 %	3 %
V študiji, toda z manjkajočimi podatki v oknu	0	0
*95-odstotni interval zaupanja za razliko med zdravljenji je izračunan po Mantel-Haenszelovi metodi s prilagoditvijo za stratume.		
[†] Vključuje preiskovance, ki so prenehali z zdravljenjem v študiji ali so prenehali sodelovati v študiji pred 48. tednom (skupina ISG) oziroma pred 24. tednom (skupina DSG) zaradi nezadostne učinkovitosti ali izgube učinkovitosti, ter preiskovance, ki so imeli HIV-1 RNA ≥ 40 kopij/ml v oknu 48. tedna (skupina ISG) oziroma oknu 24. tedna (skupina DSG).		
[‡] Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenega učinka (NU) ali smrti, če je to povzročilo, da niso imeli viroloških podatkov med zdravljenjem v opredeljenem oknu.		
[§] Drugi razlogi vključujejo: izgubljeni tekom spremljanja, nesodelovanje (nekomplianca) pri zdravljenju v študiji, zdravnikova odločitev, kršitev protokola, umik s strani preiskovanca.		
Izhodiščna shema = zaviralec proteaz (specifično atazanavir, darunavir ali lopinavir), ojačen z ritonavirjem ali kobicistatom, ali elvitegravir, ojačen s kobicistatom, ali NNRTI (specifično efavirenz, nevirapin ali rilpivirin), vsi uporabljeni z dvema NRTI.		

Prenehanje uporabe zaradi neželenih učinkov

V preskušanju DRIVE-AHEAD je bil delež preiskovancev, ki so z zdravljenjem do 48. tedna prenehali zaradi kakšnega neželenega učinka, v skupini z zdravilom Delstrigo manjši (3,0 %) kot v skupini z EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Pediatrična populacija

Učinkovitost kombinacije DOR/3TC/TDF so ocenili v odprtem preskušanju z eno preiskovano skupino pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, okuženih s HIV-1 (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

V izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 15 let (razpon: od 12 do 17), 58 % je bilo žensk, 78 % Azijcev in 22 % črncev, mediana števila CD4⁺ T-celic pa je bila 713 celic na mm³ (razpon: od 84 do 1397). Po prehodu na kombinacijo DOR/3TC/TDF je po 24. tednih 95 % (41/43) virološko suprimiranih preiskovancev ostalo suprimiranih (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml), po 48. tednih pa je ostalo suprimiranih (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) 93 % (40/43).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Delstrigo za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom humane imunskve pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Uporaba enkratnega odmerka ene tablete kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat pri zdravih osebah (N = 24) na tešče je dosegla enako izpostavljenost doravirinu, lamivudinu in tenofovirju kot sočasna uporaba tablet doravirina (100 mg), lamivudina (300 mg) in dizoproksiltenofovirata (245 mg). Uporaba ene tablete zdravila Delstrigo z zelo mastnim obrokom je pri zdravih osebah povečala C_{24} doravirina za 26 %, AUC in C_{max} pa se nista bistveno spremenili. Zelo masten obrok je zmanjšal C_{max} lamivudina za 19 % in ni pomembno vplival na AUC. C_{max} tenofovirja se je z zelo mastnim obrokom zmanjšala za 12 %, AUC pa se je povečala za 27 %. Te razlike v farmakokinetiki niso klinično pomembne.

Doravirin

Farmakokinetiko doravirina so proučevali pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1. Farmakokinetika doravirina je pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1, podobna. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo na splošno doseženo 2. dan odmerjanja enkrat na dan; razmerja kopičenja za AUC_{0-24} , C_{max} in C_{24} so bila med 1,2 in 1,4. Spodaj je prikazana farmakokinetika doravirina v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi 100 mg enkrat na dan pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Parameter GS (% KV)	AUC_{0-24} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} $\mu\text{g}/\text{ml}$	C_{24} $\mu\text{g}/\text{ml}$
Doravirin 100 mg enkrat na dan	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GS: geometrična sredina, % KV: geometrični koeficient variacije

Absorpcija

Po peroralni uporabi je bila največja koncentracija v plazmi dosežena v 2 urah po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost doravirina v 100-mg tabletah je približno 64 %.

Porazdelitev

Na podlagi uporabe intravenskega mikrodmerka je volumen porazdelitve doravirina 60,5 l. Doravirin je približno v 76 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Na podlagi podatkov *in vitro* se doravirin v prvi vrsti presnovi s CYP3A.

Izločanje

Doravirin

Terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) doravirina je približno 15 ur. Doravirin se v prvi vrsti odstrani z oksidativno presnovo preko CYP3A4. Biliarno izločanje nespremenjenega zdravila lahko pripomore k izločanju doravirina, vendar ni pričakovati, da bi bila to pomembna pot za odstranjevanje. Izločanje nespremenjenega zdravila z urinom je majhno.

Lamivudin

Po peroralni uporabi se lamivudin hitro absorbira in obsežno porazdeli. Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov 300 mg lamivudina enkrat na dan 7 dni pri 60 zdravih osebah je bila C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mikrograma na ml (povprečje \pm standardni odklon), in 24-urna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ($AUC_{24,ss}$) $8,87 \pm 1,83$ mikrograma \cdot ura na ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna. Približno 71 % intravenskega odmerka lamivudina se izloči z urinom kot nespremenjeno zdravilo. Presnova je manj pomembna pot odstranjevanja lamivudina. Pri človeku je edini znani presnovek transsulfoksidni presnovek (približno 5 % peroralnega odmerka po 12 urah). V večini preskušanj z enkratnim odmerkom pri osebah, okuženih s HIV-1 ali zdravih osebah, z vzorčenjem seruma 24 ur po odmerku je bil opaženi povprečni

eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) od 5 do 7 ur. Pri preiskovancih, okuženih s HIV-1, je bil celotni očistek $398,5 \pm 69,1$ ml/min (povprečje \pm standardni odklon).

Dizoproksiltenofovirat

Po peroralni uporabi enkratnega 245-miligramskega odmerka dizoproksiltenofovira na tešče pri osebah, okuženih s HIV-1, je bila C_{max} dosežena v eni uri. Vrednost C_{max} je bila $0,30 \pm 0,09$ mikrograma na ml in vrednost AUC $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{ura}$ na ml. Peroralna biološka uporabnost tenofovirja iz dizoproksiltenofovira je pri preiskovancih na tešče približno 25 %. *In vitro* se na beljakovine v človeški plazmi v razponu od 0,01 do 25 mikrogramov na ml veže manj kot 0,7 % tenofovirja. Približno 70 do 80 % intravenskega odmerka tenofovirja se v 72 urah po uporabi pojavi v urinu kot nespremenjeno zdravilo. Tenofovir se izloča s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije; njegov ledvični očistek znaša pri odraslih, ki imajo očistek kreatinina več kot 80 ml na minuto, $243,5 \pm 33,3$ ml na minuto (povprečje \pm standardni odklon). Terminalni razpolovni čas tenofovirja po peroralni uporabi je približno 12 do 18 ur. Študije *in vitro* so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata encimov CYP450.

Okvara ledvic

Doravirin

Ledvično izločanje doravirina je majhno. V študiji, v kateri so primerjali 8 preiskovancev s hudo okvaro ledvic in 8 preiskovancev brez okvare ledvic, je bila izpostavljenost po enkratnem odmerku doravirina pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic za 31 % večja. V populacijski farmakokinetični analizi, ki je vključevala preiskovance z očistkom kreatinina med 17 in 317 ml/min, delovanje ledvic ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko doravirina. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka zdravila ni treba prilagoditi. Doravirin ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ali pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.2).

Lamivudin

Rezultati študije z lamivudinom kažejo, da se koncentracija v plazmi (AUC) pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic zaradi manjšega očistka poveča. Na podlagi podatkov o lamivudinu zdravilo Delstrigo ni priporočljivo za bolnike z očistkom kreatinina < 50 ml/min.

Dizoproksiltenofovirat

Farmakokinetične parametre tenofovirja so določili po uporabi enkratnega odmerka 245 mg dizoproksiltenofovira pri 40 osebah, ki niso bile okužene s HIV in so imele glede na izhodiščni očistek kreatinina različno stopnjo okvare ledvic (normalno delovanje ledvic: očistek kreatinina > 80 ml/min, blaga okvara = 50-79 ml/min, zmerna okvara = 30-49 ml/min in huda okvara = 10-29 ml/min). V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic se je povprečna (% KV) izpostavljenost tenofovirju od 2185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ pri preiskovancih z očistkom kreatinina > 80 ml/min pri preiskovancih z blago okvaro povečala na 3064 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (30 %), pri tistih z zmerno okvaro na 6009 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (42 %) in tistih s hudo okvaro ledvic na 15 985 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (45 %).

Farmakokinetike tenofovirja niso raziskali pri preiskovancih z očistkom kreatinina < 10 ml/min, ki niso bili zdravljeni z dializo, in pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s peritonealno dializo ali drugimi oblikami dialize.

Okvara jeter

Doravirin

Doravirin se v prvi vrsti presnovi in odstrani v jetrih. Rezultati študije, v kateri so primerjali 8 preiskovancev z zmerno okvaro jeter (uvrščenih v skupino Child-Pugh B predvsem zaradi zvišane ocene encefalopatije in ascitesa) in 8 preiskovancev brez okvare jeter, niso ugotovili klinično pomembne razlike v farmakokinetiki doravirina. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Doravirin ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.2).

Lamivudin

Farmakokinetične lastnosti lamivudina so proučevali pri preiskovancih z zmerno do hudo okvaro jeter. Zmanjšanje delovanja jeter ni spremenilo farmakokinetičnih parametrov. Varnost in učinkovitost lamivudina pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter nista dokazani.

Dizoproksiltenofovir

Farmakokinetiko tenofovirja po odmerku 245 mg dizoproksiltenofovirata so raziskali pri zdravih osebah z zmerno do hudo okvaro jeter. Med preiskovanci z okvaro jeter in zdravimi preiskovanci niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofovirja.

Pediatrična populacija

Povprečne izpostavljenosti doravirinu so bile pri 54 pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg, ki so v preskušanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) prejeli doravirin ali kombinacijo doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat, podobne kot pri odraslih po uporabi doravirina ali kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat. Izpostavljenosti lamivudinu in tenofovirju po uporabi kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat pri pediatričnih preiskovancih so bile podobne tistim pri odraslih po uporabi lamivudina in dizoproksiltenofovirata (preglednica 6).

Preglednica 6: Farmakokinetika doravirina, lamivudina in tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi doravirina ali kombinacije doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg, okuženih s HIV

parameter*	doravirin [†]	lamivudin [‡]	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)

*Prikazano kot geometrična sredina (% KV: geometrični koeficient variacije)
[†]Iz populacijske farmakokinetične analize (n = 54)
[‡]Iz obsežne farmakokinetične analize (n = 10)
Okrajšave: AUC = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa; C_{max} = največja koncentracija;
C₂₄ = koncentracija po 24 urah

Starejše osebe

Čeprav je bilo vključenih le malo preiskovancev, starih 65 let ali več (n = 36), v preskušanju 1. faze oz. v populacijski farmakokinetični analizi niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki doravirina med preiskovanci, starimi vsaj 65 let, in preiskovanci, mlajšimi od 65 let. Farmakokinetike lamivudina in tenofovirja niso raziskali pri osebah, starejših od 65 let. Odmerka ni treba prilagoditi.

Spol

V farmakokinetiki doravirina, lamivudina in tenofovirja niso ugotovili klinično pomembnih razlik med moškimi in ženskami.

Rasa

Doravirin

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize doravirina pri zdravih osebah in preiskovancih, okuženih s HIV-1, niso ugotovili klinično pomembnih rasnih razlik v farmakokinetiki doravirina.

Lamivudin

V farmakokinetiki lamivudina ni značilnih ali klinično pomembnih rasnih razlik.

Dizoprosiltenofovirat

Razen belcev ni bilo zadostnega števila preiskovancev iz drugih rasnih in etničnih skupin, da bi lahko ustrezno ugotovili farmakokinetične razlike med temi populacijami po uporabi dizoprosiltenofovira.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Doravirin

Reprodukcijske študije s peroralno uporabljenim doravirinom so opravili pri podganah in kuncih pri izpostavljenostih, ki so bile približno 9-krat (podgane) oz. 8-krat (kunci) večje, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka (RHD – recommended human dose). Ugotovili niso nobenih vplivov na embrio-fetalni (podgane in kunci) ali pre/postnatalni (podgane) razvoj. Rezultati študije pri brejih podganah in kunkah so pokazali, da doravirin prehaja v plod skozi placento; 20. dan gestacije je bila koncentracija v plodovi plazmi do 40 % (kunci) oz. 52 % (podgane) koncentracije pri materi.

Doravirin se je po peroralni uporabi izločal v mleko doječih podgan; koncentracija v mleku je bila približno 1,5-krat večja kot koncentracija v materini plazmi.

Lamivudin

V študijah na živalih lamivudin ni bil teratogen, obstajali pa so znaki večjega števila zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih ob razmeroma majhnih sistemskih izpostavljenostih, primerljivih tistim, ki so dosežene pri človeku. Pri podganah podobnega učinka niso opazili niti pri zelo veliki sistemski izpostavljenosti.

Dizoprosiltenofovirat

Rezultati študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazali učinkov na parametre parjenja, plodnosti, brejosti ali ploda. Vendar pa je dizoprosiltenofovirat v peri-postnatalni študiji zmanjšal indeks viabilnosti in telesne mase mladičev ob uporabi odmerkov, toksičnih za samico.

Kancerogenost

Doravirin

Rezultati dolgoročnih študij kancerogenosti doravirina po peroralni uporabi pri miših in podganah niso pokazali znakov kancerogenega potenciala ob izpostavljenostih, ki so bile ocenjene na 6-krat (miši) oz. 7-krat (podgane) večje, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD.

Lamivudin

Rezultati dolgoročnih študij kancerogenosti z lamivudinom pri miših in podganah niso pokazali znakov kancerogenega potenciala ob izpostavljenostih, ki so bile do 12-krat (miši) oz. 57-krat (podgane) večje kot izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD.

Dizoprosiltenofovirat

Rezultati študij peroralne kancerogenosti pri podganah in miših so pokazali le majhno pojavnost tumorjev dvanajstnika ob uporabi izredno velikega odmerka pri miših. Ni verjetno, da so ti tumorji pomembni za človeka.

Mutagenost

Doravirin

Doravirin v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen.

Lamivudin

Lamivudin je bil mutagen v preizkusu mišjega limfoma L5178Y in klastogen v citogenetskem preizkusu z uporabo človeških limfocitov v kulturi. Lamivudin ni bil mutagen v preizkusu mutagenosti pri mikrokih, v preizkusu transformacije celic *in vitro*, v mikrojedrnem preizkusu pri podganah, v citogenetskem preizkusu na kostnem mozgu podgan in v preizkusu nenačrtne sinteze DNA v jetrih podgan.

Dizoproksiltenofovirat

Dizoproksiltenofovirat je bil mutagen v preizkusu mišjega limfoma *in vitro*, negativen pa je bil v testu mutagenosti pri bakterijah (Amesov test) *in vitro*. V mikrojedrnem preizkusu pri miših *in vivo* je bil pri mišjih samcih uporabljeni dizoproksiltenofovirat negativen.

Okvara plodnosti

Doravirin

Med uporabo doravirina pri podganah v izpostavljenostih, ki so bile do 7-krat večje kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD, niso ugotovili vplivov na plodnost, sposobnost za parjenje ali zgodnji razvoj zarodka.

Lamivudin

Lamivudin ni vplival na plodnost podganjih samcev in samic.

Dizoproksiltenofovirat

Rezultati študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazali učinkov na parametre parjenja, plodnosti, brejosti ali ploda.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Doravirin

Uporaba doravirina v študijah toksičnosti na živalih ni bila povezana s toksičnimi učinki.

Lamivudin

Uporaba velikih odmerkov lamivudina v študijah toksičnosti na živalih ni bila povezana s toksičnimi učinki na katerega od pomembnih organov. Ob največjih odmerkih so zabeležili manjše učinke na kazalce delovanja jeter in ledvic, skupaj z občasnim zmanjšanjem mase jeter. Opažena klinično pomembna učinka sta bila zmanjšanje števila rdečih krvnih celic in nevtropenija.

Dizoproksiltenofovirat

Med izsledki študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah, psih in opicah ob izpostavljenostih, večjih ali enakih klinični izpostavljenosti, in ki so morda pomembni za klinično uporabo, so bile spremembe na ledvicah in kosteh ter zmanjšanje koncentracije fosfata v serumu. Toksičnost za kosti je bila ugotovljena kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna kostna gostota (MKG) (pri podganah in psih). Toksičnost za kosti se je pri mladih odraslih podganah in psih pojavila pri izpostavljenosti, ki je bila ≥ 5 -krat večja kot izpostavljenost pri pediatričnih ali odraslih bolnikih; pri mladih okuženih opicah pa se je toksičnost za kosti pojavila pri zelo velikih izpostavljenostih po subkutani uporabi (≥ 40 -kratnik izpostavljenosti pri bolnikih). Izsledki študij pri podganah in opicah so pokazali z učinkovino povezano zmanjšanje črevesne absorpcije fosfata z možnim sekundarnim zmanjšanjem MKG.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat (E468)
hipromeloza acetat sukcinat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460)
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

karnauba vosek (E903)
hipromeloza (E464)
rumeni železov oksid (E172)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranite sušila. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka škatla vsebuje plastenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko in silicijevim dioksidom kot sušilom.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- 1 plastenka s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

1. IME ZDRAVILA

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmsko obložene tablete
doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina in 245 mg dizoproksiltenofovirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Delstrigo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Nalepka na plastenki

1. IME ZDRAVILA

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmsko obložene tablete
doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina in 245 mg dizoproksiltenofovirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1333/001

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmsko obložene tablete doravirin/lamivudin/dizoproksiltenofovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Delstrigo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Delstrigo
3. Kako jemati zdravilo Delstrigo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Delstrigo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Delstrigo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Delstrigo

Zdravilo Delstrigo se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunske pomanjkljivosti). Spada v skupino zdravil, imenovanih "protiretrovirusna zdravila".

Zdravilo Delstrigo vsebuje naslednje učinkovine:

- doravirin – nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI),
- lamivudin – nukleozidni analog, zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI),
- dizoproksiltenofovirat – nukleozidni analog, zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI).

Za kaj uporabljamo zdravilo Delstrigo

Zdravilo Delstrigo se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 35 kg. Virus HIV lahko povzroči aids (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti). Zdravila Delstrigo ne smete jemati, če vam je zdravnik povedal, da je virus, ki povzroča okužbo pri vas, odporen proti kateri koli učinkovini v zdravilu Delstrigo.

Kako deluje zdravilo Delstrigo

Zdravilo Delstrigo preprečuje pomnoževanje virusa HIV v telesu. To lahko pomaga, ker:

- zmanjša količino virusa HIV v krvi (tako imenovano "virusno breme"),
- poveča število belih krvnih celic, imenovanih "celice CD4⁺ T" in vam tako okrepi imunski sistem, kar zmanjša tveganje za zgodnjo smrt ali za pojav dodatnih okužb zaradi šibkega imunskega sistema.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Delstrigo

Ne jemljite zdravila Delstrigo

- če ste alergični na doravirin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov),
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje tuberkuloze),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in tesnobe) ali izdelke, ki jo vsebujejo,
- mitotan (zdravilo za zdravljenje raka),
- enzalutamid (zdravilo za zdravljenje raka prostate),
- lumakaftor (zdravilo za zdravljenje cistične fibroze).

Ne vzemite zdravila Delstrigo, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Delstrigo posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Glejte tudi seznam v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Delstrigo".

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Delstrigo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poslabšanje okužbe z virusom hepatitisa B

Če ste okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B, se vam hepatitis B lahko poslabša, če nehati jemati zdravila Delstrigo. Morda bodo še več mesecev po koncu zdravljenja potrebne preiskave krvi. O zdravljenju hepatitisa B se posvetujte z zdravnikom.

Novonastale težave z ledvicami, vključno z odpovedjo ledvic, ali njihovo poslabšanje

Te se lahko pojavijo pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Delstrigo. Zdravnik vam bo pred zdravljenjem z zdravilom Delstrigo in med zdravljenjem naredil preiskave delovanja ledvic.

Težave s kostmi

Te se lahko pojavijo pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Delstrigo. Med težavami s kostmi so bolečine v kosteh in zmečkanje ali redčenje kosti (kar lahko povzroči zlome). Pojavijo se lahko tudi bolečine v sklepih ali mišicah ali šibkost mišic. Zdravnik vam bo morda moral opraviti dodatne preiskave za kontrolo kosti.

Vnetni sindrom imunske obnove

Ta se lahko pojavi, ko začnete jemati katero koli zdravilo proti virusu HIV, tudi zdravilo Delstrigo. Imunski sistem se vam lahko okrepi in se začne boriti proti okužbam, ki so bile že dolgo skrite v telesu. Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam po začetku jemanja zdravila proti virusu HIV pojavijo kakšni novi simptomi.

Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV se lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dati otrokom, mlajšim od 12 let, ali otrokom s telesno maso manj kot 35 kg. Uporaba zdravila Delstrigo pri otrocih, mlajših od 12 let, ali pri otrocih s telesno maso manj kot 35 kg, še ni raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Delstrigo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Druga zdravila namreč lahko vplivajo na delovanje zdravila Delstrigo pa tudi zdravilo Delstrigo lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Delstrigo. Glejte seznam v poglavju "Ne jemljite zdravila Delstrigo".

Preden vzamete katero od naslednjih zdravil skupaj z zdravilom Delstrigo, se posvetujte z zdravnikom, kajti morda vam bo moral spremeniti odmerek vaših zdravil:

- bosentan (zdravilo za zdravljenje pljučne bolezni),
- dabrafenib (zdravilo za zdravljenje kožnega raka),
- lesinurad (zdravilo za zdravljenje protina),
- modafinil (zdravilo za zdravljenje prekomerne zaspanosti),
- nafcilin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb),
- rifabutin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, na primer tuberkuloze),
- etiltelotristat (zdravilo za zdravljenje driske pri osebah s karcinoidnim sindromom),
- tioridazin (zdravilo za zdravljenje psihiatričnih motenj, na primer shizofrenije).

Če zdravnik presodi, da morate ta zdravila jemati skupaj z zdravilom Delstrigo, vam bo predpisal 100-mg tablete doravirina, ki jih boste morali jemati vsak dan, in sicer približno 12 ur po odmerku zdravila Delstrigo.

Zdravnik vam bo morda kontroliral koncentracijo v krvi ali vas bo nadzoroval glede neželenih učinkov, če skupaj z zdravilom Delstrigo jemljete katero od naslednjih zdravil:

- ledipasvir/sofosbuvir (zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C),
- sirolimus (zdravilo za obvladovanje telesnega imunskega odziva po presaditvi),
- sofosbuvir/velpatasvir (zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C),
- takrolimus (zdravilo za obvladovanje telesnega imunskega odziva po presaditvi),
- zdravila (običajno tekočine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (kot so ksilitol, manitol, laktitol ali maltitol), če jih jemljete redno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se z zdravnikom posvetujte o tveganjih in koristih jemanja zdravila Delstrigo. Med nosečnostjo se je uporabi zdravila Delstrigo bolje izogniti. Uporaba zdravila Delstrigo med nosečnostjo namreč ni raziskana in tako ni znano, ali zdravilo Delstrigo med nosečnostjo škoduje otroku.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju tega zdravila utrujeni, omotični ali zaspani, bodite previdni pri upravljanju vozil, vožnji s kolesom in upravljanju strojev.

Tablete zdravila Delstrigo vsebujejo laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate laktoze, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Delstrigo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo Delstrigo je popolna shema za zdravljenje okužbe s HIV v eni sami tableti.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek zdravila je 1 tableta enkrat na dan. Če jemljete določena druga zdravila, vam bo zdravnik morda moral spremeniti količino doravirina, ki jo jemljete. Za seznam teh zdravil glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Delstrigo".

Jemanje tega zdravila

- Tableto zaužijte celo (ne smete je drobiti ali žvečiti).
- To zdravilo lahko vzamete hkrati s hrano ali med enim in drugim obrokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Delstrigo, kot bi smeli

Ne vzemite odmerka, večjega od priporočenega. Če pomotoma vzamete več zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Delstrigo

- Pomembno je, da odmerkov zdravila Delstrigo ne izpustite in ne preskočite.
- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Toda če je do vašega naslednjega odmerka manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Potem zdravljenje nadaljujte kot prej.
- Ne vzemite dveh odmerkov zdravila Delstrigo hkrati, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.
- Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Delstrigo

Pazite, da vam zdravila Delstrigo ne zmanjka. Zdravilo prevzemite v lekarni ali se posvetujte z zdravnikom, še preden vam zmanjka zdravila Delstrigo.

Če nehate jemati zdravilo Delstrigo, bo moral zdravnik pogosto preverjati vaše zdravstveno stanje in še več mesecev redno izvajati preiskave krvi za spremljanje okužbe s HIV. Če ste okuženi s HIV in s hepatitisom B, je še posebej pomembno, da z zdravljenjem z zdravilom Delstrigo ne prenehate, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih so po prenehanju jemanja lamivudina ali dizoproksiltenofovirata (to sta dve od treh učinkovin v zdravilu Delstrigo) preiskave krvi ali simptomi kazali na poslabšanje hepatitisa. Če boste nehali jemati zdravilo Delstrigo, vam bo zdravnik morda svetoval, da znova začnete z zdravljenjem hepatitisa B. Morda bodo še 4 mesece po prenehanju zdravljenja potrebne preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, ker lahko povzroči poslabšanje hepatitisa, to pa je lahko življenjsko nevarno.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- nenormalne sanje, težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol, omotica, zaspanost
- kašelj, nosni simptomi
- siljenje na bruhanje (navzea), driska, bolečine v trebuhu, bruhanje, vetrovi (napenjanje)
- izpadanje las, izpuščaj
- mišični simptomi (bolečine, togost)
- utrujenost, zvišana telesna temperatura

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- zvišanje jetrnih encimov (ALT)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- nočne more, depresija, tesnoba (anksioznost), zmedenost, samomorilne misli
- težave z zbranoostjo, težave s spominom, mravljinčenje v dlaneh in stopalih, togost mišic, slaba kakovost spanja

- visok krvni tlak
- zaprtost, nelagodje v trebuhu, otekel ali napihnjen trebuh, težave z želodcem, mehko blato, krči v trebuhu, pogosto odvajanje blata, vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (povzroči bolečine v trebuhu, bruhanje)
- srbenje
- bolečina v sklepih, razgradnja mišičnega tkiva, šibkost mišic
- občutek šibkosti, splošno slabo počutje

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- zmanjšanje števila trombocitov (poveča se vam lahko nagnjenost h krvavitvam)
- znižanje koncentracije fosfata
- znižanje koncentracije kalija v krvi
- zvišanje koncentracije kreatinina v krvi
- zvišanje jetrnih encimov (AST)
- zvišanje lipaze
- zvišanje amilaze
- znižanje hemoglobina

Bolečine v mišicah, šibkost mišic in znižanje kalija ali fosfata v krvi se lahko pojavijo zaradi okvare celic ledvičnih tubulov.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov:

- napadalnost, halucinacije, težave pri prilagajanju spremembam, spremembe razpoloženja, hoja med spanjem
- težave z dihanjem, povečanje mandljev (tonzil)
- občutek nepopolnega iztrebljanja
- povečana jetra ali kopičenje maščobe v jetrih, rumena koža ali očesne beločnice, bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter
- vnetje kože zaradi alergije, pordelost lic, nosu, brade ali čela, bulice ali mozolji na obrazu, oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela
- oslabelost mišic, oslabeitev kosti (z bolečinami v kosteh in včasih z zlomi)
- okvara ledvic, ledvični kamni, odpoved ledvic, poškodba ledvičnih tubularnih celic, okvara ledvic, odvajanje veliko urina in občutek žeje
- bolečina v prsnem košu, občutek mraza, bolečina, žeja

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- znižanje koncentracije magnezija
- laktacidozo (preveč mlečne kisline v krvi)
- zvišanje kreatin-fosfokinaze

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov:

Preiskave krvi lahko pokažejo tudi:

- nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih krvnih celic (čista aplazija rdečih krvnih celic)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Delstrigo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki poleg oznake EXP.
- Platenka vsebuje sušilo, ki tablete varuje pred vlago. V platenki je lahko več kot eno sušilo. Sušilo naj ostane v platenki in se ga ne sme zavreči, dokler ne porabite vsega zdravila.
- Platenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Delstrigo

- Učinkovine so 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata).
- Druge sestavine so premreženi natrijev karmelozat E468, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat E470b, mikrokristalna celuloza E460, brezvodni koloidni silicijev dioksid E551, natrijev stearilfumarat. Tablete so filmsko obložene; sestavine materiala obloge so: karnauba vosek E903, hipromeloza E464, rumeni železov oksid E172, laktoza monohidrat, titanov dioksid E171 in triacetin E1518.

Izgled zdravila Delstrigo in vsebina pakiranja

Zdravilo Delstrigo je na voljo v obliki rumenih filmsko obloženih tablet ovalne oblike z vtisnjanim logotipom podjetja in oznako 776 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- 1 platenka s 30 filmsko obloženimi tabletami,
- 90 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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.B.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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.