

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin (3TC), och 245 mg tenofovirdisoproxil som tenofovirdisoproxilfumarat (TDF).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 8,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gul, oval tablett med måtten 21,59 mm x 11,30 mm, märkt med företagslogotyp och ”776” på den ena sidan, slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Delstrigo är avsett för behandling av vuxna som är infekterade med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1), utan tidigare eller nuvarande tecken på resistens mot läkemedel i klassen icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI), lamivudin eller tenofovir (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Delstrigo är också avsett för behandling av ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg och som är infekterade med hiv-1 utan tidigare eller i nuläget påvisad resistens mot NNRTI-läkemedel, lamivudin eller tenofovir och som har drabbats av toxicitet som utesluter användning av andra behandlingsregimer som inte innehåller tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Rekommenderad dos Delstrigo är en 100/300/245 mg tablett peroralt en gång dagligen med eller utan föda.

Dosjustering

Om Delstrigo administreras samtidigt med rifabutin, ska dosen doravirin ökas till 100 mg två gånger dagligen. Detta genom att lägga till en tablett doravirin 100 mg (som enskild substans) som ska tas ungefär 12 timmar från dosen av Delstrigo (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av doravirin och andra måttliga inducerare av CYP3A har inte utvärderats, men minskade koncentrationer av doravirin förväntas. Om samtidig administrering med andra måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) inte kan undvikas ska en tablett doravirin 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter dosen Delstrigo (se avsnitt 4.5).

Missad dos

Om patienten missar en dos Delstrigo och det har gått högst 12 timmar efter att den skulle ha tagits ska patienten ta Delstrigo så snart som möjligt och sedan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat. Om en patient missar en dos Delstrigo och det har gått mer än 12 timmar efter att den skulle ha tagits ska patienten inte ta den missade dosen utan i stället ta nästa dos vid vanlig tid. Patienten ska inte ta två doser samtidigt.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsad mängd data om användning av doravirin, lamivudin och tenofoviridisoproxil till patienter 65 år och äldre. Det finns inga belägg för att äldre patienter skulle behöva en annan dos än yngre patienter (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet rekommenderas för denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som försämrad njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Delstrigo krävs för patienter med beräknad kreatininclearance (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo ska inte sättas in hos patienter med beräknad CrCl < 50 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Behandling med Delstrigo ska avbrytas om beräknad CrCl sjunker under 50 ml/min (se avsnitt 4.4). Patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion kräver justering av doseringsintervallet för lamivudin och tenofoviridisoproxil som inte är möjlig med kombinationstabletten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil krävs för patienter med lätt (Child–Pugh klass A) eller måttligt (Child–Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Det är okänt om exponeringen för doravirin blir högre hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas därför när doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil administreras till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Delstrigo hos barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Delstrigo ska tas peroralt, en gång dagligen med eller utan föda och ska sväljas hela (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av enzymet cytokrom P450 CYP3A är kontraindicerat eftersom betydande minskning av plasmakoncentrationen av doravirin då förväntas, vilket kan minska effekten av Delstrigo (se avsnitt 4.4 och 4.5). Dessa läkemedel är bland andra:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesört (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

4.4 Varningar och försiktighet

NNRTI-substitutioner och användning av doravirin

Doravirin har inte utvärderats hos patienter med tidigare virologisk svikt vid någon annan antiretroviral behandling. NNRTI-associerade mutationer som upptäckts vid screening var en del av exklusionskriterierna vid fas 2b/3-studierna. En brytpunkt för en minskad känslighet som associeras med en reduktion i klinisk effekt, genererat av olika NNRTI-substitutioner, har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Det finns inte tillräckliga kliniska bevis för att stödja användningen av doravirin hos patienter med hiv-1 med bevisad resistens mot NNRTI-läkemedel.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats efter godkännande för försäljning, för behandlingsregimer innehållande doravirin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder, ska regimer innehållande doravirin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (beroende på vad som är lämpligt). Klinisk status ska övervakas noga och lämplig behandling ska sättas in. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom TEN, vid användning av regim innehållande doravirin, får behandling med regimer som inkluderar doravirin inte vid något tillfälle återupptas hos denna patient.

Allvarlig akut exacerbation av hepatit B hos patienter med samtidig hiv-1- och HBV-infektion

Alla patienter med hiv-1 ska testas avseende hepatit B-virus (HBV) innan antiretroviral behandling sätts in.

Svåra akuta exacerbationer av hepatit B (t.ex. leverdekomensation och leversvikt) har rapporterats hos patienter med samtidig hiv-1 och HBV-infektion och som avbrutit behandling med lamivudin eller tenofoviridisoproxil, två av komponenterna i Delstrigo. Patienter med samtidig hiv-1- och HBV-infektion ska övervakas noga med både klinisk uppföljning och laboratorietester i minst flera månader efter att behandlingen med Delstrigo har avbrutits. Om tillämpligt kan insättning av behandling mot hepatit B vara motiverad, särskilt hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros, eftersom hepatitexacerbation efter behandlingen kan leda till leverdekomensation och leversvikt.

Nydebuterad eller förvärrad njurfunktionsnedsättning

Nedsatt njurfunktion, med fall av akut njursvikt och Fanconis syndrom (skada på njurtubuli med svår hypofosfatemi) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil, en av komponenterna i Delstrigo.

Delstrigo ska undvikas om nefrotoxiska läkemedel används samtidigt eller nyligen har använts (t.ex. höga doser av eller multipla icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel [NSAID]) (se avsnitt 4.5). Efter insättning av höga doser eller multipla NSAID-preparat har fall av akut njursvikt rapporterats hos hiv-infekterade patienter med riskfaktorer för njurdysfunktion, som föreföll vara stabila på tenofoviridisoproxil. Enstaka patienter krävde sjukhusinläggning och njurtransplantation. Vid behov ska alternativ till NSAID-preparat övervägas till patienter med risk för njurdysfunktion.

Ihållande eller förvärrad skelettsmärta, smärta i extremiteter, frakturer och/eller muskelsmärta eller muskelsvaghet kan vara tecken på proximal renal tubulopati och ska föranleda utredning av njurfunktionen hos patienter i riskzonen.

En beräkning av CrCl bör göras hos alla patienter innan behandlingen sätts in och efter kliniskt behov under behandling med Delstrigo. Till patienter med risk för njurdysfunktion, t.ex. patienter som tidigare haft njurbiverkningar under behandling med adefovirdipivoxil, rekommenderas analys av beräknad CrCl, serumfosfat, uringlukos och urinprotein innan Delstrigo sätts in. Tätare kontroller av

njurfunktionen ska göras, anpassade efter patientens medicinska tillstånd under behandling med Delstrigo.

Lamivudin och tenofoviridisoproxil utsöndras främst via njurarna. Delstrigo ska sättas ut om beräknat CrCl understiger 50 ml/min eftersom det justerade dosintervall som krävs för lamivudin och tenofoviridisoproxil inte kan uppnås med den fasta dosen i en kombinationstablett (se avsnitt 4.2).

Bennedbrytning och mineraliseringsdefekter

Bentäthet

I kliniska prövningar med vuxna hiv-1-infekterade patienter var användning av tenofoviridisoproxil förknippat med en något större minskning av bentätheten och ökning av biokemiska markörer för benmetabolism. Detta tyder på högre benomsättning än med jämförande preparat. Nivåerna bisköldkörtelhormon i serum och 1,25-D-vitamin var också högre hos försökspersoner som fick tenofoviridisoproxil. I andra studier (prospektiva och tvärsnittsstudier) sågs de kraftigaste minskningarna av bentätheten hos patienter som fick tenofoviridisoproxil i en behandlingsregim som även innehöll en boostad proteashämmare.

Det kan finnas ett samband mellan skelettförändringar (i enstaka fall bidragande till frakturer) och proximal renal tubulopati.

Det är okänt hur effekterna av förändrad bentäthet och biokemiska markörer vid användning av tenofoviridisoproxil påverkar skeletthälsan på lång sikt och den framtida frakturens risk. Mätningar av bentäthet ska övervägas för vuxna hiv-1-infekterade patienter med frakturer eller med andra riskfaktorer för osteoporos eller benförlust i anamnesen. Även om effekten av kalcium- och vitamin D-tillskott inte studerats, kan sådana tillskott vara av nytta för alla patienter. Om skelettförändringar misstänks ska lämplig specialistläkare konsulteras.

Mineraliseringsdefekter

Fall av osteomalaci associerat med proximal renal tubulopati, manifesterat som skelettsmärta eller smärta i extremiteterna, och som kan bidra till frakturer, har rapporterats vid behandling med tenofoviridisoproxil. Artralgi och muskelsmärta eller muskelsvaghet har också rapporterats vid proximal renal tubulopati. Hypofosfatemi och osteomalaci sekundärt till proximal renal tubulopati bör tas hänsyn till hos patienter med risk för njurdysfunktion som får persisterande eller förvärrade skelett- eller muskelsymtom under tiden de behandlas med produkter som innehåller tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av andra antivirala produkter

Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller lamivudin, eller läkemedel som innehåller tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras tillsammans med doravirin såvida det inte behövs för dosjustering (t.ex. med rifabutin) (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Användning med inducerare av CYP3A

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av doravirin med läkemedel som kan minska exponeringen av doravirin (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Immunreaktiveringssyndrom

Immunreaktiveringssyndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling. Under den initiala fasen vid antiretroviral kombinationsbehandling kan patienter vars immunsystem svarar på behandlingen utveckla en inflammatorisk respons på indolenta eller kvarstående opportunistiska infektioner (t.ex. infektion med *Mycobacterium avium*,

cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulos), som kan kräva vidare utredning och behandling.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom, autoimmun hepatit, polymyosit och Guillain-Barrés syndrom) har också rapporterats vid immunreaktivering. Däremot varierar tiden till debut mer och kan dröja flera månader efter behandlingsstarten.

Laktos

Delstrigo innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Delstrigo är en fullständig behandlingsregim för behandling av hiv-1-infektion. Delstrigo ska därför inte administreras tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Information om möjliga interaktioner med andra antiretrovirala läkemedel ges ej.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Delstrigo innehåller doravirin, lamivudin och tenofovirdisoproxil, därför är alla interaktioner som gäller dessa enskilda substanser relevanta för Delstrigo och redovisas i tabell 1.

Effekter av andra läkemedel på doravirin, lamivudin och tenofovirdisoproxil

Doravirin

Doravirin metaboliseras främst av CYP3A och läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A förväntas påverka clearance av doravirin (se avsnitt 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil ska inte ges samtidigt som läkemedel som är starka inducerare av enzymet CYP3A eftersom betydande minskning av plasmakoncentrationen av doravirin då förväntas, vilket kan minska effekten av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Samtidig administrering av den måttliga CYP3A-induceraren rifabutin minskade doravirinkoncentrationerna (se tabell 1). När Delstrigo administreras samtidigt med rifabutin ska en dos doravirin 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter dosen doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil och andra måttliga CYP3A-inducerare har inte utvärderats, men minskade koncentrationer av doravirin förväntas. Om samtidig administrering med andra måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) inte kan undvikas ska en dos doravirin 100 mg administreras dagligen ungefär 12 timmar efter administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil-dosen (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil och läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till högre plasmakoncentration av doravirin. Däremot behövs ingen dosjustering när doravirin administreras samtidigt med CYP3A-hämmare.

Lamivudin

Eftersom lamivudin främst elimineras via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion (se avsnitt 5.2), kan samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil och läkemedel som reducerar njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion öka serumkoncentrationen av lamivudin.

Tenofovirdisoproxil

Eftersom tenofovir främst elimineras via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion (se avsnitt 5.2), kan samtidig administrering av

doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil och läkemedel som reducerar njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion via OAT1, OAT3 eller MRP4 öka serumkoncentrationen av tenofovir.

På grund av tenofovirdisoproxilkomponenten i doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil ska produkten undvikas om ett nefrotoxiskt läkemedel används samtidigt eller nyligen har använts. Detta gäller bland annat aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglykosider (t.ex. gentamicin) och höga doser av eller multipla NSAID-preparat (se avsnitt 4.4).

Effekter av doravirin, lamivudin och tenofovirdisoproxil på andra läkemedel

Doravirin

Doravirin i dosen 100 mg en gång dagligen har sannolikt inte någon klinisk relevant effekt på plasmakoncentrationen av läkemedel som är beroende av transportproteiner för absorption och/eller eliminering eller som metaboliseras av CYP-enzym.

Däremot resulterade samtidig administrering av doravirin och det känsliga CYP3A-substratet midazolam i 18 % minskning i exponeringen av midazolam, vilket antyder att doravirin kan vara en svag CYP3A-inducerare. Därför ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av doravirin med läkemedel som är känsliga CYP3A-substrat som också har smala terapeutiska fönster (t.ex. takrolimus och sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin varken hämmar eller inducerar CYP-enzym.

Tenofovir

Baserat på resultaten av experiment *in vitro* och den kända elimineringsvägen för tenofovir, är risken för CYP-medierade interaktioner mellan tenofovir och andra läkemedel låg.

Interaktionstabell

Tabell 1 visar fastställda och andra potentiella läkemedelsinteraktioner med de enskilda komponenterna i Delstrigo men är inte heltäckande (ökning indikeras med ↑, minskning indikeras med ↓ och ingen förändring med ↔). För möjliga läkemedelsinteraktioner med tenofovirdisoproxil eller lamivudin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 1: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Delstrigo och andra läkemedel

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil
Syrareducerande medel		
antacida (aluminium- och magnesiumhydroxid som oral suspension) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dosjustering behövs.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil
omeprazol	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
Hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare)		
lisinopril	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ lisinopril	Ingen dosjustering behövs.
Antiandrogener		
enzalutamid	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antibiotika		
Nafcillin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter dosen doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil.
Antikonvulsiva		
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbital fenytoin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosjustering behövs.
Läkemedel mot diarré		
telotristatetyl	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen 12 timmar efter den första dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Läkemedel mot gikt samt urikosuriska läkemedel		
lesinurad	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter den första dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Antimykobakteriella läkemedel		
Engångsdos rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD) Multipla doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
rifapentin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induktion av CYP3A)	Om doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil administreras samtidigt som rifabutin, ska 100 mg doravirin tas dagligen ungefär 12 timmar efter dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Cytostatika		
Mitotan	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antipsykotika		
tioridazin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Azolantimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
Kalciumkanalblockerare		
diltiazem verapamil	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil
Behandling mot cystisk fibros		
lumakaftor	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Endotelinreceptorantagonister		
Bosentan	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter den första dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Antivirala medel mot hepatit C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hämning av CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09) Förväntat: ↑ tenofovir	Patienter som får doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil samtidigt med ledipasvir/sofosbuvir ska övervakas avseende biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Patienter som får doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil samtidigt med sofosbuvir/velpatasvir ska övervakas avseende biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil.
sofosbuvir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
daklatasvir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
ombitasvir/paritaprevir, ritonavir och dasabuvir +/- ritonavir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A på grund av ritonavir)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil
dasabuvir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
glekaprevir, pibrentasvir	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
ribavirin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
Naturläkemedel/kosttillskott		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antivirala läkemedel mot hiv		
tenofovirdisoproxil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ingen dosjustering behövs.
lamivudin + tenofovirdisoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil
Immunsuppressiva medel		
takrolimus sirolimus	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (Induktion av CYP3A)	Övervaka blodkoncentrationer av takrolimus och sirolimus eftersom dosen för dessa läkemedel kan behöva justeras.
Kinashämmare		
dabrafenib	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter den första dosen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil.
Diverse		
sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Engångsdos lamivudin oral lösning 300 mg Lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer (t.ex. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.
Opioidanalgetika		
Metadon (20-200 mg QD individanpassad dos, doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekt på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendationer vid samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil
buprenorfin naloxon	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ buprenorfin ↔ naloxon	Ingen dosjustering behövs.
Orala preventivmedel		
0,03 mg etinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Ingen dosjustering behövs.
norgestimat/etinylestradiol	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ norgestimat/etinylestradiol	Ingen dosjustering behövs.
Psykostimulantia		
modafinil	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en dos doravirin om 100 mg tas dagligen ungefär 12 timmar efter den första dosen doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil.
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosjustering behövs.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosjustering behövs.
rosuvastatin simvastatin	Interaktion har inte studerats med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Förväntat: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosjustering behövs.
↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring KI = konfidensintervall; SD = engångsdos; QD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen *AUC _{0-∞} för engångsdos, AUC ₀₋₂₄ för en gång dagligen.		

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av doravirin hos gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (över 3 000 utfall från exponering under första trimestern) som tagit den aktiva komponenten lamivudin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, tyder inte på risk för missbildningstoxicitet. En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av tenofovirdisoproxil.

Antiretroviralt graviditetsregister

För att övervaka utfallet för mödrar och foster som exponeras för antiretrovirala läkemedel under graviditet har ett antiretroviralt graviditetsregister upprättats. Läkare uppmanas att registrera sina patienter i detta register.

Djurstudier med doravirin visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Djurstudier med tenofovirdisoproxil visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råtta (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placenta hos människa. Lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Delstrigo under graviditet.

Amning

Det är okänt om doravirin utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att doravirin utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Lamivudin har identifierats hos ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlas. Baserat på över 200 moder/barn-par som behandlats för hiv är serumkoncentrationen av lamivudin hos ammade spädbarn vars mödrar behandlas för hiv mycket låg (<4 % av serumkoncentrationen hos modern) och minskar progressivt till ej mätbara nivåer när de ammade spädbarnen når 24 veckors ålder. Det finns inga data om säkerheten för lamivudin när det ges till spädbarn yngre än 3 månader.

Tenofovir utsöndras i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Delstrigo på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av doravirin, lamivudin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten vid exponeringsnivåer som överstiger exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Delstrigo har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att trötthet, yrsel och somnolens har rapporterats under behandling med Delstrigo (se

avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktning vid bedömningen av om en patient kan framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Från kliniska studier i fas 3 med doravirin plus 2 nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTIs), var de oftast rapporterade biverkningarna illamående (4 %) och huvudvärk (3 %).

Biverkningstabell

Biverkningar med doravirin plus 2 NRTIs från kliniska studier i fas 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT och DRIVE AHEAD) och erfarenheter efter godkännandet redovisas nedan indelade efter organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Tabell över biverkningar associerade med doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	pustulöst utslag
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	neutropeni*, anemi*, trombocytopeni*
Mycket sällsynta	erytrocytaplasi*
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	hypofosfatemi, hypokalemi*
Sällsynta	hypomagnesemi, mjölksyraacidosis*
Psykiska störningar	
Vanliga	onormala drömmar, insomni ¹
Mindre vanliga	mardrömmar, depression ² , ångest ³ , irritabilitet, förvirringstillstånd, självmordstankar
Sällsynta	aggression, hallucinationer, anpassningssvårigheter, förändrat humör, somnambulism
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	huvudvärk, yrsel, somnolens
Mindre vanliga	uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, parestesi, hypertont tillstånd, dålig sömnkvalitet
Mycket sällsynta	perifer neuropati (eller parastesi)*
Blodkärl	
Mindre vanliga	hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	hosta*, nasala symtom*
Sällsynta	dyspné, tonsillhypertrofi
Magtarmkanalen	
Vanliga	illamående, diarré, buksmärtor ⁴ , kräkningar, flatulens
Mindre vanliga	förstoppning, obehag i buken ⁵ , utspänd buk, dyspepsi, lös avföring ⁶ , gastrointestinal motilitetsstörning ⁷ , pankreatit*
Sällsynta	rektal tenesmus
Lever och gallvägar	
Sällsynta	leversteatos*, hepatit*
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	alopeci*, utslag ⁸
Mindre vanliga	klåda

Frekvens	Biverkningar
Sällsynta	allergisk dermatit, rosacea, angioödem*
Ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	muskelsjukdomar*
Mindre vanliga	myalgi, artralgi, rabdomyolys*†, muskelsvaghet*†
Sällsynta	muskuloskeletala smärta, osteomalaci (manifesteras som bensmärta och i enstaka fall bidragande till frakturer)*, myopati*
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	förhöjt kreatinin*, proximal renal tubulopati (inkl. Fanconis syndrom)*
Sällsynta	akut njurskada, njursjukdom, urinsten, njursten, akut njursvikt*, njursvikt*, akut tubulär nekros*, nefrit (inkl. akut interstitiell)*, nefrogen diabetes insipidus*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	trötthet, feber*
Mindre vanliga	asteni, sjukdomskänsla
Sällsynta	bröstmärta, frossa, smärta, törst
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt alaninaminotransferas ⁹
Mindre vanliga	förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt lipas, förhöjt amylas, sänkt hemoglobin
Sällsynta	förhöjt blodkreatinfosfokinas
* Denna biverkning identifierades inte som en biverkning associerad med doravirin från fas 3-studierna (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) men ingår i denna tabell som en biverkning baserad på produktresumén från 3TC och/eller TDF. Den högsta frekvensen som rapporterats i produktresumén för antingen 3TC eller TDF har använts. † Denna biverkning kan uppkomma som en konsekvens av proximal renal tubulopati. Den anses inte vara direkt kopplad till tenofoviridisoproxil i frånvaro av detta tillstånd. ¹insomnia inkluderar: insomnia, insomningssvårigheter och sömnstörningar. ²depression inkluderar: depression, nedstämdhet, egentlig depression och persisterande depressiv sjukdom. ³ångest inkluderar: ångest och generaliserat ångestsyndrom. ⁴buksmärta inkluderar: buksmärta och övre buksmärta. ⁵obehag i buken inkluderar: obehag i buken och obehag i epigastriet. ⁶lös avföring inkluderar: lös avföring och onormal avföring. ⁷gastrointestinal motilitetsstörning inkluderar: gastrointestinal motilitetsstörning och frekventa tarmuttömningar. ⁸utslag inkluderar: utslag, makulära utslag, erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och urtikaria. ⁹förhöjt alaninaminotransferas inkluderar: förhöjt alaninaminotransferas och hepatocellulär skada.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofoviridisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med dekompenenserad leversjukdom eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofoviridisoproxil, inklusive dödlig utgång.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) exempelvis toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med användning av behandlingsregimer innehållande doravirin (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

Säkerheten för doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil utvärderades hos 45 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade eller behandlingsnaiva, pediatriiska patienter från 12 till under 18 år till och med vecka 48 i en öppen studie (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)). Säkerhetsprofilen hos pediatriiska patienter var liknande den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doravirin

Det saknas information om potentiella akuta symtom eller tecken på överdosering av doravirin.

Lamivudin

Eftersom en försumbar mängd lamivudin avlägsnas via (4-timmars) hemodialys, kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys eller automatiserad peritonealdialys, är det inte känt om kontinuerlig hemodialys är av någon klinisk nytta i händelse av en lamivudinöverdos.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil avlägsnas effektivt genom hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Efter en engångsdos om 245 mg tenofovirdisoproxil avlägsnade 4 timmars hemodialys ungefär 10 % av den administrerade tenofovirdosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J05AR24

Verkningsmekanism

Doravirin

Doravirin är en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare av pyridinontyp av hiv-1, som hämmar hiv-1-replikation genom icke-kompetitiv hämning av hiv-1-omvänt transkriptas (reverse transcriptase, RT). Doravirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymeraserna α och β eller mitokondrie-DNA-polymeras γ .

Lamivudin

Lamivudin är en nukleosidanalogue. Intracellulärt fosforyleras lamivudin till sin aktiva 5'-trifosfatmetabolit, lamivudintrifosfat (3TC-TP). Det viktigaste verknings sättet för 3TC-TP är hämning av RT via terminering av DNA-kedjan efter inkorporering av nukleotidanalogen.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil är en acyklisk nukleosidfosfonatdiesteranalogue till adenosinmonofosfat.

Tenofovirdisoproxil kräver en initial diesterhydrolys för omvandling till tenofovir och därefter fosforylering av cellulära enzymer för att bilda tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar aktiviteten hos hiv-1 RT genom att konkurrera med det naturliga substratet deoxiadenosin-5'-trifosfat och, efter inkorporation i DNA, genom terminering av DNA-kedjan. Tenofovirdifosfat är en svag hämmare av DNA-polymeraserna α , β och mitokondrie-DNA-polymeras γ hos däggdjur.

Antiviral aktivitet i cellodling

Doravirin

Doravirin uppvisade ett EC₅₀-värde på 12,0±4,4 nM jämfört med vildtyp laboriestedstammar av hiv-1 vid testning i närvaro av 100 % normalt humant serum med användning av MT4-GFP-rapportörsceller. Doravirin visade antiviral aktivitet mot en bred panel av främst hiv-1-isolat (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC₅₀-värden från 1,2 nM till 10,0 nM. Doravirins antivirala aktivitet var inte antagonistisk när det kombinerades med lamivudin och tenofovirdisoproxil.

Lamivudin

Lamivudins antivirala aktivitet mot hiv-1 har analyserats i ett flertal cellinjer inklusive monocyter och mononukleära celler i perifert blod (PBMC), med vanliga känslighetsanalyser. EC₅₀-värdena låg mellan 0,003 och 15 mikrom (1 mikrom = 0,23 mikrogram/ml). Medianvärdena för EC₅₀ för lamivudin var 60 nM (intervall: 20-70 nM), 35 nM (intervall: 30-40 nM), 30 nM (intervall: 20-90 nM), 20 nM (intervall: 3-40 nM), 30 nM (intervall: 1-60 nM), 30 nM (intervall: 20-70 nM), 30 nM (intervall: 3-70 nM) och 30 nM (intervall: 20-90 nM) mot hiv-1 klad A-G respektive grupp O-virus (n=3 förutom n=2 för klad B). Ribavirin (50 mikrom) använt för behandling av kronisk HCV-infektion minskade lamivudins aktivitet mot hiv-1 3,5 gånger i MT-4-celler.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirs antivirala aktivitet mot laboriemässiga och kliniska hiv-1-isolat har analyserats i T-lymfoblastoida cellinjer, primära monocyter/makrofager samt lymfocyter i perifert blod. EC₅₀-värdena för tenofovir låg i intervallet 0,04-8,5 mikrom. Tenofovir uppvisade antiretroviral aktivitet i cellodling mot hiv-klad A, B, C, D, E, F, G, och O (med EC₅₀-värden mellan 0,5-2,2 mikrom).

Resistens

I cellodling

Doravirin

Doravirinresistenta stammar selekterades i cellodling med början med vildtyp hiv-1 av olika ursprung och subtyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerade uppkomna aminosyrasubstitutioner i RT var: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L och Y318F. Substitutionerna V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L och Y318F gav 3,4-faldig till 70-faldig minskning av känsligheten för doravirin. Y318F i kombination med V106A, V106M, V108I eller F227C gav större minskningar i känslighet för doravirin än enbart Y318F, vilket gav en 10-faldig minskning av känsligheten för doravirin. Vanliga NNRTI-resistenta mutationer (K103N, Y181C) selekterades inte i *in vitro*-studien. V106A (som gav en cirka 19-faldig förändring) uppkom som initial substitution i subtyp B-virus, och V106A eller M i subtyp A- och C-virus. Därefter uppkom förutom V106-substitutioner F227(L/C/V) eller L234I (dubbla mutanter som gav en mer än 100-faldig förändring).

Lamivudin

Lamivudinresistenta varianter av hiv-1 har selekterats i cellodling och hos patienter behandlade med lamivudin. Genotypanalys visade att resistensen berodde på en specifik aminosyrasubstitution i hiv-1 RT vid kodon 184 som omvandlade metionin till antingen isoleucin eller valin (M184V/I).

Tenofovirdisoproxil

Hiv-1-isolat selekterade av tenofovir uttryckte en K65R-substitution i hiv-1 RT och uppvisade 2-4 gånger lägre känslighet för tenofovir. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av

tenofovir som resulterade i en låggradig nedsättning av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

I kliniska prövningar

Behandlingsnaiva vuxna patienter

Doravirin

Fas 3-studierna, DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD inkluderade tidigare obehandlade patienter (n=747) där följande NNRTI-substitutioner var en del av exklusionskriterierna: 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.

Följande *de novo* resistens observerades i undergruppen för resistensanalys (deltagare med hiv-1 RNA >400 kopior/ml vid virologisk svikt eller tidigt studieavbrott och med resistensdata).

Tabell 3: Resistensutveckling upp till vecka 96 i populationen med virologisk svikt enligt definition i protokollet + populationen med tidigt studieavbrott

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI:er* (383)	DRV+r + NRTI:er* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Lyckad genotyp, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens mot				
DOR eller kontroll (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Grunden för NRTI	2**	0	6	5
M184I/V enbart	2	0	4	4
K65R enbart	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI:er i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTI:er i DRV+r armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
**Patienter fick FTC/TDF				
ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Substitutioner för doravirinassocierad resistens som utvecklades i RT var en eller flera av följande: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R och Y318Y/F.

Virologiskt suppresserade vuxna patienter

DRIVE-SHIFT studien inkluderade virologiskt suppresserade patienter (n=670) utan tidigare behandlingssvikt (se avsnitt, Klinisk erfarenhet). Dokumenterad frånvaro av genotypisk resistens (före start av första behandlingen) mot doravirin, lamivudin och tenofovir var del av inklusionskriterierna för patienter som gick över från en behandlingsregim baserad på en proteashämmare (PI) eller integrashämmare (INI). Exkluderande NNRTI substitutioner var de som anges ovan (DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD), med undantag för substitutionerna RT K103N, G190A och Y181C (accepterades i DRIVE-SHIFT). Dokumentation av resistensgenotypning före behandling krävdes inte för patienter som gick över från en NNRTI-baserad regim.

I den kliniska prövningen DRIVE-SHIFT utvecklade inga patienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF under de första 48 veckorna (gruppen med omedelbar övergång, n=447) eller 24 veckorna (gruppen med fördröjd övergång, n=209) av behandling med Delstrigo. En patient utvecklade RT M184M/I mutation och fenotypisk resistens mot 3TC och FTC under behandling med sin baslinjeregim. Ingen av de 24 patienterna (11 i gruppen med omedelbar övergång, 13 i gruppen med fördröjd övergång) med NNRTI-mutationer vid baslinjen (RT K103N, G190A eller Y181C) upplevde virologisk svikt under vecka 48 eller vid tidpunkten för studieavbrott.

Pediatrisk population

I den kliniska prövningen IMPAACT 2014 (Protokoll 027) uppfyllde ingen patient som var virologiskt suppresserad vid baslinjen kriterierna för resistensanalys. En behandlingsnaiv patient som uppfyllde de protokolldefinierade kriterierna för virologisk svikt (definierad som 2 på varandra följande plasma hiv-1 RNA-testresultat ≥ 200 kopior/ml vid eller efter vecka 24) utvärderades för utveckling av resistens; ingen uppkomst av genotypisk eller fenotypisk resistens mot doravirin upptäcktes.

Korsresistens

Ingen signifikant korsresistens har påvisats mellan doravirinresistenta hiv-1-varianter och lamivudin/emtricitabin eller tenofovir, eller mellan lamivudin- eller tenofovirresistenta varianter och doravirin.

Doravirin

Doravirin har utvärderats i ett begränsat antal patienter med NNRTI-resistens (K103N n=7, G190A n=1), alla patienter hade < 40 kopior/ml vid vecka 48. En brytpunkt för en minskad känslighet som associeras med en reduktion i klinisk effekt, genererat av olika NNRTI-substitutioner, har inte fastställts.

Laboratoriestammar av hiv-1 som har de vanliga NNRTI-associerade mutationerna K103N-, Y181C- eller K103N/Y181C-substitutioner i RT uppvisar mindre än 3-faldig minskning av känsligheten för doravirin i jämförelse med vildtyp-virus, vid analys i närvaro av 100 % normalt humant serum. I *in vitro*-studier kunde doravirin undertrycka följande NNRTI-associerade substitutioner: K103N-, Y181C- och G190A vid kliniskt relevanta koncentrationer.

En panel med 96 olika kliniska isolat innehållande NNRTI-associerade mutationer utvärderades med avseende på känslighet för doravirin i närvaro av 10 % fetalt bovint serum. Kliniska isolat innehållande Y188L-substitution eller V106-substitutioner i kombination med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F hade mer än 100 gånger lägre känslighet för doravirin. Andra substitutioner ledde till en 5-10-faldig förändring (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniska relevansen av en 5-10-faldig minskning i känslighet är okänd.

Substitutioner associerade med doravirinresistens som utvecklas under behandling kan medföra korsresistens mot efavirenz, rilpivirin, nevirapin och etravirin. Av de åtta deltagarna som utvecklade hög doravirinresistens i de pivotala studierna hade sex fenotypisk resistens mot EFV och nevirapin och tre mot rilpivirin. Tre hade partiell resistens mot etravirin baserat på Phenosense-analys från Monogram.

Lamivudin

Korsresistens har observerats mot NRTI. M184I/V-substitutionen för lamivudinresistens medför korsresistens mot emtricitabin. Lamivudinresistenta hiv-1-mutanter var också korsresistenta mot didanosin (ddI). Hos några försökspersoner som behandlades med zidovudin plus didanosin utvecklades isolat som var resistent mot flera RT-hämmare, däribland lamivudin.

Tenofovirdisoproxil

Korsresistens har observerats mot NRTI. K65R-substitutionen i hiv-1 RT selekterad av tenofovir finns även hos en del hiv-1-infekterade patienter som behandlas med abakavir eller didanosin. Hiv-1-isolat med K65R-substitution visade även lägre känslighet för emtricitabin och lamivudin. Korsresistens mot dessa NRTI kan därför förekomma hos patienter vars virus har K65R-substitution. K70E-substitutionen selekterad kliniskt av tenofovirdisoproxil medför lägre känslighet för abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin och tenofovir. Hiv-1-isolat från patienter (n=20) vars hiv-1 uttryckte i genomsnitt 3 zidovudinassocierade RT-aminosyrasubstitutioner (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F eller K219Q/E/N) uppvisade en 3,1-faldig minskning av känsligheten för tenofovir. Försökspersoner vars virus uttryckte en L74V-RT-substitution utan substitution associerad med zidovudinresistens (n=8) svarade sämre på tenofovirdisoproxil. Det finns begränsade data tillgänglig

för patienter vars virus uttryckte Y115F-substitution (n=3), Q151M-substitution (n=2) eller T69-insertion (n=4) i HIV-1 RT, varav alla uppvisade lägre respons i kliniska prövningar.

Klinisk erfarenhet

Behandlingsnaiva vuxna patienter

Effekten av doravirin baseras på analyser av 96-veckorsdata från två randomiserade, multicenter, dubbelblinda, aktivt kontrollerade fas 3-prövningar (DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD) med hiv-1-infekterade behandlingsnaiva deltagare som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel (n = 1494). Se avsnittet om resistens vad gäller NNRTI-substitutioner som ingick i exklusionskriterierna.

I DRIVE-FORWARD randomiserades 766 deltagare och fick minst en dos av antingen doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg en gång dagligen, båda i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC) enligt prövarens val. Vid baslinjen var medianåldern hos deltagarna 33 år (mellan 18 och 69 år), 86 % hade ett CD4⁺ T-cellantal över 200 celler per mm³, 84 % var män, 27 % var icke-kaukasier, 4 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion, 10 % hade aids i anamnesen, 20 % hade hiv-1-RNA >100 000 kopior per ml, 13 % fick ABC/3TC och 87 % fick FTC/TDF. Dessa karakteristika var snarlika i behandlingsgrupperna.

I DRIVE-AHEAD randomiserades 728 deltagare och fick minst en dos av antingen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) en gång dagligen. Vid baslinjen var medianåldern hos deltagarna 31 år (mellan 18 och 70 år), 85 % var män, 52 % var icke-kaukasier, 3 % hade samtidig hepatit B- eller C-infektion, 14 % hade aids i anamnesen, 21 % hade hiv-1 RNA >100 000 kopior per ml och 12 % hade ett CD4⁺ T-cellsantal på <200 celler per mm³. Dessa karakteristika var snarlika i behandlingsgrupperna.

I tabell 4 redovisas resultaten av DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD vecka 48 och 96. De doravirin-baserade behandlingsregimerna uppvisade konsekvent effekt över demografiska egenskaper och prognostiska faktorer vid baslinjen.

Tabell 4: Effektnätresultat (<40 kopior/ml, snapshot approach) i de pivotala studierna

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI:er (383)	DRV + r + 2 NRTI:er (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Vecka 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Vecka 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Behandlingsskillnad (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Behandlingsresultat vecka 48 (<40 kopior/ml) per baslinjefaktorer				
Hiv-1-RNA, kopior/ml				
≤100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
>100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI:er (383)	DRV + r + 2 NRTI:er (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Antal CD4-celler, celler/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 %)
Bakgrundsbehandling med NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Virussubtyp				
Subtyp B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Subtyp icke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Genomsnittlig förändring av CD4-tal från baslinjen				
Vecka 48	193	186	198	188
Vecka 96	224	207	238	223

*För vecka 96, vissa försökspersoner med saknade värden för hiv-1-RNA exkluderades från analysen.

Virologiskt supprimerade vuxna patienter

Effekten av övergång från en baslinjeregim bestående av två nukleosid omvänt transkriptashämmare i kombination med en ritonavir- eller kobicistat-boostad PI, kobicistat-boostad elvitegravir eller en NNRTI till Delstrigo utvärderades i en randomiserad, öppen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Försökspersonerna måste ha varit virologiskt supprimerade (hiv-1 RNA < 40 kopior/ml) på sin baslinjeregim i minst 6 månader före studiestart, utan tidigare virologisk svikt och ha en dokumenterad avsaknad av RT-substitutioner som ger resistens mot doravirin, lamivudin och tenofovir (se avsnitt om Resistens). Försökspersonerna randomiserades till att antingen byta till Delstrigo vid baslinjen [$n=447$, gruppen med omedelbar övergång (ISG)], eller fortsätta med sin baslinjeregim fram till vecka 24, vid vilken tidpunkt de bytte till Delstrigo [$n=223$, gruppen med fördröjd övergång (DSG)]. Vid baslinjen var medianåldern för försökspersonerna 43 år, 16 % var kvinnor och 24 % var icke-vita.

I DRIVE-SHIFT-studien visades en omedelbar övergång till Delstrigo vara icke sämre (non-inferior) vid vecka 48 jämfört med fortsatt behandling med baslinjeregimen vid vecka 24, vilket bedömdes av andelen patienter med hiv-1 RNA < 40 kopior/ml. Behandlingsresultaten redovisas i tabell 5. Konsekventa resultat sågs för jämförelsen vid studievecka 24 i varje behandlingsgrupp.

Tabell 5: Effektnesultat (snapshot approach) i DRIVE-SHIFT-studien

Resultat	Delstrigo En gång dagligen ISG vecka 48 n=447	Baslinjeregim DSG vecka 24 n=223
Hiv-1 RNA < 40 kopior/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, skillnad (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Andel (%) försökspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopior/ml per erhållen baslinjeregim		

Ritonavir- eller kobicistat- boostad PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostad elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Andel (%) försökspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopior/ml per CD4⁺ T-cellantal vid baslinjen (celler per mm³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopior/ml[†]	3 %	4 %
Ingen virologisk data inom tidsfönstret	8 %	3 %
Studieavbrott på grund av biverkningar eller dödsfall [‡]	3 %	0
Studieavbrott på grund av andra skäl [§]	4 %	3 %
I studien men saknade data i tidsfönstret	0	0
*95 % KI för behandlingsskillnaden beräknades med hjälp av stratumjusterad Mantel-Haenszel-metod. [†]Inkluderar försökspersoner som avbrutit studiebehandlingen eller studien före vecka 48 för ISG eller före vecka 24 för DSG på grund av brist eller avsaknad av effekt och försökspersoner med hiv-1 RNA ≥ 40 kopior/ml i vecka 48-fönstret för ISG och i vecka 24-fönstret för DSG. [‡]Inkluderar försökspersoner som avbrutit på grund av biverkningar (AE) eller dödsfall om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling inom det angivna tidsfönstret. [§]Andra orsaker inkluderar: förlorad för uppföljning, bristande följsamhet med studiebehandlingen, läkarbeslut, protokollavvikelse, utträde av försöksperson. Baslinjeregim = ritonavir eller kobicistat-boostad PI (särskilt atazanavir, darunavir eller lopinavir), kobicistat-boostad elvitegravir, eller NNRTI (specifikt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), var och en administrerad med två NRTI.		

Behandlingsavbrott på grund av biverkningar

I DRIVE-AHEAD var andelen deltagare som avbrutit behandlingen på grund av en biverkning vid vecka 48 lägre i Delstrigo-gruppen (3,0 %) än i EFV/FTC/TDF-gruppen (6,6 %).

Pediatrisk population

Effekten av DOR/3TC/TDF utvärderade i en öppen, enarmad studie på hiv-1-infekterade pediatriska patienter i åldern 12 till under 18 år (IMPACT 2014 (Protokoll 027)).

Vid baslinjen var medianåldern för patienterna 15 år (intervall: 12 till 17), 58 % var kvinnor, 78 % var asiatiska och 22 % var svarta, och mediantalet för CD4⁺ T-celler var 713 celler per mm³ (intervall: 84 till 1 397). Efter byte till DOR/3TC/TDF förblev 95 % (41/43) av virologiskt suppresserade patienter suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 24 och 93 % (40/43) förblev suppresserade (hiv-1) RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Delstrigo för en eller flera subgrupper av den pediatriska populationen för behandling av infektion med humant immunbristvirus-1 (hiv-1). Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En engångsdos med en tablett doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil till friska, fastande försökspersoner (N=24) gav jämförbara exponeringar för doravirin, lamivudin och tenofovir som vid administrering av doravirintabletter (100 mg) plus lamivudintabletter (300 mg) plus tenofovirdisoproxiltabletter (245 mg). Administrering av en tablett Delstrigo tillsammans med en fettrik måltid till friska försökspersoner resulterade i 26 % ökning av C₂₄ för doravirin, medan AUC

och $C_{\max}$ inte påverkades nämnvärt. $C_{\max}$ för lamivudin minskade med 19 % vid en fettrik måltid medan AUC inte påverkades nämnvärt. $C_{\max}$ för tenofovir minskade med 12 % och AUC ökade med 27 % vid en fettrik måltid. Dessa farmakokinetiska skillnader är inte kliniskt relevanta.

Doravirin

Doravirins farmakokinetik har studerats hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner. Doravirins farmakokinetik är likartad hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner. Steady state uppnåddes generellt dag 2 vid dosering en gång dagligen, och ackumuleringskvoten var 1,2 till 1,4 för AUC_{0-24} , $C_{\max}$ och C_{24} . Farmakokinetiken för doravirin vid steady state efter administrering av 100 mg en gång dagligen till hiv-1-infekterade personer, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, redovisas nedan.

Parameter GM (%CV)	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 en gång dagligen	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Geometriskt medelvärde, %CV: Geometrisk variationskoefficient

Absorption

Efter peroral dosering uppnås maximal plasmakoncentration 2 timmar efter doseringen. Doravirin har en uppskattad absolut biotillgänglighet på cirka 64 % för 100 mg-tabletten.

Distribution

Baserat på administrering av en intravenös mikrodos är distributionsvolymen för doravirin 60,5 l. Doravirin är till cirka 76 % bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Baserat på *in vitro*-data metaboliseras doravirin främst via CYP3A.

Eliminering

Doravirin

Doravirin har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på cirka 15 timmar. Doravirin elimineras främst genom oxidativ nedbrytning medierad av CYP3A4. Utsöndring av oförändrat läkemedel via gallan kan bidra till elimineringen av doravirin, men denna elimineringsväg förväntas inte vara av signifikans. Utsöndring av oförändrat läkemedel via urinen är obetydlig.

Lamivudin

Efter peroral administrering absorberas lamivudin snabbt och distribueras i stor omfattning. Efter peroral administrering av multipla doser lamivudin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar till 60 friska försökspersoner var $C_{\max}$ ($C_{\max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mikrogram/ml (medel $\pm$ SD) och AUC vid 24 timmars steady state ($AUC_{24,ss}$) var $8,87 \pm 1,83$ mikrogram $\cdot$ timme/ml. Plasmabindningsgraden är låg. Cirka 71 % av en intravenös dos lamivudin återfinns som oförändrat läkemedel i urinen. Metabolism av lamivudin är en mindre viktig elimineringsväg. Hos människa är den enda kända metaboliten transsulfoxidmetaboliten (cirka 5 % av en oral dos efter 12 timmar). I de flesta prövningar med engångsdoser till hiv-1-infekterade försökspersoner eller till friska försökspersoner med serumprover under 24 timmar efter doseringen, var den observerade genomsnittliga elimineringstiden ($t_{1/2}$) mellan 5-7 timmar. Total clearance hos hiv-1-infekterade försökspersoner var $398,5 \pm 69,1$ ml/minut (medel $\pm$ SD).

Tenofovirdisoproxil

Efter peroral administrering av en engångsdos tenofovirdisoproxil om 245 mg till fastande hiv-1-infekterade försökspersoner, uppnåddes $C_{\max}$ inom en timme. $C_{\max}$ -värdena var

0,30 ± 0,09 mikrogram/ml och AUC var 2,29 ± 0,69 µg•h/ml. Oral biotillgänglighet för tenofovir då tenofovirdisoproxil ges till fastande försökspersoner är cirka 25 %. Mindre än 0,7 % av tenofovir binds till humana plasmaproteiner *in vitro* i intervallet 0,01-25 mikrogram/ml. Omkring 70–80 % av en intravenös dos tenofovir återfinns som oförändrat läkemedel i urinen inom 72 timmar efter doseringen. Tenofovir elimineras genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion med en renal clearance hos vuxna som har CrCl över 80 ml/minut på 243,5±33,3 ml/minut (medel±SD). Efter peroral administrering är den terminala halveringstiden för tenofovir cirka 12-18 timmar. *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat till CYP450-enzym.

Nedsatt njurfunktion

Doravirin

Den renala utsöndringen av doravirin är obetydlig. I en studie där man jämförde 8 deltagare med gravt nedsatt njurfunktion med 8 deltagare utan nedsatt njurfunktion, var exponeringen för doravirin efter en engångsdos 31 % högre hos deltagarna med gravt nedsatt njurfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade försökspersoner med kreatininclearance (CrCl) mellan 17 och 317 ml/min hade inte njurfunktionen någon kliniskt relevant effekt på doravirins farmakokinetik. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 4.2).

Lamivudin

Studier av lamivudin visar att plasmakoncentrationerna (AUC) är högre hos patienter med njurdysfunktion, på grund av minskad clearance. Baserat på data om lamivudin rekommenderas inte Delstrigo till patienter med CrCl <50 ml/min.

Tenofovirdisoproxil

Farmakokinetiska parametrar för tenofovir har fastställts efter administrering av en engångsdos tenofovirdisoproxil 245 mg till 40 vuxna försökspersoner utan hiv-infektion med varierande grad av njurfunktionsnedsättning, definierat efter CrCl vid baslinjen (normal njurfunktion vid CrCl > 80 ml/min; lätt nedsatt vid CrCl=50-79 ml/min; måttligt nedsatt vid CrCl=30-49 ml/min och gravt nedsatt vid CrCl=10-29 ml/min). Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade genomsnittlig (%CV) tenofovirexponering från 2 185 ng•h/ml (12 %) hos försökspersoner med CrCl >80 ml/min till 3 064 ng•h/ml (30 %), 6 009 ng•h/ml (42 %) respektive 15 985 ng•h/ml (45 %) hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för tenofovir har inte studerats hos vuxna försökspersoner utan hemodialys med CrCl <10 ml/min eller hos försökspersoner med terminal njursjukdom hanterad med peritoneal- eller annan form av dialys.

Nedsatt leverfunktion

Doravirin

Doravirin metaboliseras och elimineras främst via levern. Man såg ingen kliniskt relevant skillnad i doravirins farmakokinetik i en studie där man jämförde 8 deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (klassad som Child–Pugh klass B främst på grund av förhöjda poäng för encefalopati och ascites) med 8 deltagare utan nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C) (se avsnitt 4.2).

Lamivudin

Lamivudins farmakokinetiska egenskaper har fastställts hos försökspersoner med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte med sämre leverfunktion. Säkerhet och effekt för lamivudin har inte fastställts för personer med dekompenenserad leversjukdom.

Tenofovirdisoproxil

Farmakokinetiken för tenofovir efter en dos tenofovirdisoproxil 245 mg har studerats hos personer utan hiv-infektion med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofovir observerades mellan personer med nedsatt leverfunktion och personer utan nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Genomsnittlig exponering av doravirin var likartad hos 54 pediatrika patienter i åldern 12 till under 18 år och som vägde minst 35 kg som fick doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil i IMPAACT 2014 (Protokoll 027) jämfört med vuxna efter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Exponeringen av lamivudin och tenofovir hos pediatrika patienter efter administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil var liknande den för vuxna efter administrering av doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil (tabell 6).

Tabell 6: Steady state farmakokinetik för doravirin efter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil hos hiv-infekterade pediatrika patienter i åldern 12 till under 18 år och som väger minst 35 kg.

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)
*Presenterat som geometriskt medelvärde (%CV: geometrisk variationskoefficient) †Från populationsfarmakokinetisk analys (n=54) ‡Från intensiv PK analys (n=10) Förkortningar: AUC=area under kurvan för koncentration över tid; C _{max} =maximal koncentration; C ₂₄ =koncentration vid 24 timmar			

Äldre

Även om endast ett begränsat antal försökspersoner över 65 år har inkluderats (n=36) har inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik för doravirin har identifierats hos försökspersoner över 65 år jämfört med försökspersoner under 65 år i någon fas 1-prövning eller populationsfarmakokinetisk analys. Farmakokinetiken för lamivudin och tenofovir har inte studerats hos person över 65 år. Ingen dosjustering behövs.

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan män och kvinnor har identifierats vad gäller farmakokinetiken för doravirin, lamivudin eller tenofovir.

Etnicitet

Doravirin

Inga kliniskt relevanta skillnader baserat på etnicitet har identifierats vad gäller doravirins farmakokinetik, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av doravirin hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner.

Lamivudin

Det finns inga signifikanta eller kliniskt relevanta skillnader i lamivudins farmakokinetik baserat på etnicitet.

Tenofoviridisoproxil

Antalet deltagare från andra etniska grupper än kaukasier var otillräckligt för att kunna göra en adekvat bedömning av eventuella farmakokinetiska skillnader mellan dessa populationer efter administrering av tenofoviridisoproxil.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

Doravirin

Reproduktionsstudier med peroralt administrerat doravirin har utförts på råttor och kanin vid exponeringar som är ungefär 9 gånger (råttor) och 8 gånger (kanin) högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen till människa (RHD), utan några effekter på embryofetal (råttor och kanin) eller pre-/postnatal (råttor) utveckling. Studier på dräktiga råttor och kaniner visade att doravirin överförs till fostret via placenta. Plasmakoncentrationer hos fostret uppmättes till 40 % (kanin) och 52 % (råttor) av moderdjurets observerade koncentration vid gestationsdag 20.

Doravirin utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor efter peroral administrering, med koncentrationer i mjölken som var cirka 1,5 gånger högre än moderdjurets plasmakoncentration.

Lamivudin

Lamivudin var inte teratogent i djurstudier men det fanns indikation på en ökning av tidig embryonal död hos kanin vid relativt låg systemisk exponering, jämfört med hos människa. Liknande effekt sågs inte hos råttor ens vid mycket hög systemisk exponering.

Tenofoviridisoproxil

Studier av reproduktionstoxicitet på råttor och kanin visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. I en peri-postnatal toxicitetsstudie vid för moderdjuret toxiska doser reducerade däremot tenofoviridisoproxil viabiliteten och vikten hos avkomman.

Karcinogenes

Doravirin

Långtidsstudier av oral karcinogenicitet av doravirin hos mus och råttor visade inte på någon karcinogen potential vid beräknade exponeringar upp till 6 gånger (mus) och 7 gånger (råttor) mänsklig exponering vid RHD.

Lamivudin

Långtidsstudier av oral karcinogenicitet av lamivudin hos mus och råttor visade inte på någon karcinogen potential vid exponeringar upp till 12 gånger (mus) och 57 gånger (råttor) mänsklig exponering vid RHD.

Tenofoviridisoproxil

Studier av oral karcinogenicitet på råttor och mus visade endast på en låg incidens duodenala tumörer hos mus vid extremt höga doser. Dessa tumörer har sannolikt ingen relevans för människa.

Mutagenes

Doravirin

Doravirin var inte genotoxiskt i ett flertal *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

Lamivudin

Lamivudin var mutagen i en analys av L5178Y muslymfom och klastogent i en cytogenetisk analys där man använde odlade humana lymfocyter. Lamivudin var inte mutagen i en studie av mikrobiell mutagenicitet, en studie av celltransformation *in vitro*, en studie av mikronuklei hos råttor, en

cytogenetisk analys av benmärgen hos råtta, eller en unscheduled DNA synthesis (reparationssyntes av DNA) i levern hos råtta.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil var mutagent i *in vitro*-analys av muslymfom och negativt i en *in vitro*-analys av bakteriell mutagenicitet (Ames test). I en *in vivo*-analys av mikronuklei hos mus var tenofovirdisoproxil negativt när det administrerades till hanmöss.

Nedsatt fertilitet

Doravirin

Man såg inga effekter på fertilitet, parningsförmåga eller tidig embryonal utveckling när doravirin administrerades till råtta vid upp till 7 gånger mänsklig exponering vid RHD.

Lamivudin

Lamivudin påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor.

Tenofovirdisoproxil

Studier av reproduktionstoxicitet på råtta och kanin visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar.

Toxicitet vid upprepade dosering

Doravirin

Administrering av doravirin i toxikologiska studier på djur visade inte på toxiska effekter.

Lamivudin

Administrering av lamivudin i höga doser i toxikologiska djurstudier visade inte på någon större organotoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna sågs mindre effekter på indikatorer för lever- och njurfunktion tillsammans med enstaka minskningar i levervikt. De kliniskt relevanta effekterna som sågs var en minskning av antalet röda blodceller och neutropeni.

Tenofovirdisoproxil

Studier av toxicitet vid upprepade dosering på råtta, hund och apa vid exponeringar på minst samma nivå som klinisk exponering och med möjlig relevans för klinisk användning visade på njur- och skelettförändringar och minskad fosfatkoncentration i serum. Skelettoxicitet diagnostiserades som osteomalaci (apa) och minskad bentäthet (bone mineral density, BMD) (råtta och hund).

Skelettoxiciteten hos unga vuxna råttor och hundar förekom vid koncentrationer ≥ 5 gånger exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter. Skelettoxiciteten förekom i unga infekterade apor vid väldigt höga exponeringar efter subkutan dosering (≥ 40 gånger exponeringen hos patienter). Fynd från studierna i råtta och apa indikerar att det fanns en minskning i intestinal absorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD relaterat till substansen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hypromellosesuccinat

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Natriumstearyl fumarat

Filmdragering

Karnaubavax (E903)
Hypromellos (E464)
Gul järnoxid (E172)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller en burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och torkmedel av kiselgel.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 1 burk med 30 filmdragerade tabletter
- 90 filmdragerade tabletter (3 burkar om 30 filmdragerade tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 22 november 2018
Datum för senaste förnyelsen: 23 juni 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmdragerade tabletter
doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin och 245 mg tenofovirdisoproxil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
90 (3 burkar om 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning. Sväljes hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

delstrigo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett på burk

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmdragerade tabletter
doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin och 245 mg tenofovirdisoproxil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljes hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1333/001

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdragerade tabletter doravirin/ lamivudin/ tenofovirdisoproxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Delstrigo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Delstrigo
3. Hur du tar Delstrigo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Delstrigo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Delstrigo är och vad det används för

Vad Delstrigo är

Delstrigo används för att behandla hiv ("humant immunbristvirus") infektion. Det tillhör en läkemedelsgrupp som kallas "antiretrovirala läkemedel".

Delstrigo innehåller de aktiva substanserna:

- doravirin – en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI)
- lamivudin – en nukleosidanalogue omvänt transkriptashämmare (NRTI)
- tenofovirdisoproxil – en nukleosidanalogue omvänt transkriptashämmare (NRTI).

Vad Delstrigo används för

Delstrigo används för att behandla hiv infektion hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg. Hiv är det virus som orsakar aids ("förvärvat immunbristsyndrom"). Du ska inte ta Delstrigo om din läkare har sagt till dig att viruset som orsakar din infektion är resistent (motståndskraftigt) mot någon av de aktiva ämnena i Delstrigo.

Hur Delstrigo verkar

Delstrigo verkar genom att förhindra hiv från att göra fler virus i din kropp. Det hjälper genom att:

- minska mängden hiv i blodet (den så kallade "virusmängden")
- öka antalet vita blodkroppar, så kallade "CD4⁺ T". Det kan göra ditt immunsystem starkare och kan minska risken för tidigt dödsfall eller för att få infektioner på grund av att ditt immunsystem är svagt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Delstrigo

Ta inte Delstrigo

- om du är allergisk mot doravirin, lamivudin eller tenofovirdisoproxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel mot kramper)
 - rifampicin, rifapentin (läkemedel mot tuberkulos)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel mot nedstämdhet och ångest) eller produkter som innehåller johannesört
 - mitotan (läkemedel mot cancer)
 - enzalutamid (läkemedel mot prostatacancer)
 - lumakaftor (läkemedel mot cystisk fibros)

Ta inte Delstrigo om något av det ovanstående stämmer in på dig. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Delstrigo om du är osäker. Se även avsnittet ”Andra läkemedel och Delstrigo”.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Delstrigo.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med behandling med Delstrigo. Sluta använda Delstrigo och sök omedelbart läkarvård om du märker något av symtomen relaterade till dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Förvärrad hepatit B-infektion

Om du har både hiv och hepatit B-virus infektioner, kan din hepatit B bli värre om du slutar ta Delstrigo. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter att du slutat med behandlingen. Diskutera din hepatit B-behandling med din läkare.

Nya eller förvärrade njurproblem, inklusive njursvikt

Detta kan hända hos vissa personer som tar Delstrigo. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera din njurfunktion före och under behandlingen med Delstrigo.

Skelettproblem

Detta kan hända hos vissa personer som tar Delstrigo. Skelettproblemen inkluderar skelettsmärta, mjukare eller tunnare skelett (som kan leda till benbrott). Led- eller muskelsvår eller muskelsvaghet kan också förekomma. Din läkare kan behöva ta fler prover för att kontrollera ditt skelett.

Immunreaktiveringssyndrom

Detta är något som kan inträffa när du börjar ta ett läkemedel mot hiv, inklusive Delstrigo. Ditt immunsystem kan bli starkare och börja bekämpa infektioner som legat dolda i din kropp under lång tid. Tala omedelbart om för läkare om du får några nya symtom när du har börjat med din hiv-behandling.

Autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) kan också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg. Användning av

Delstrigo till barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Delstrigo

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är för att andra läkemedel kan påverka hur Delstrigo fungerar och Delstrigo kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar.

Det finns vissa läkemedel du inte får ta med Delstrigo. Se listan under avsnittet "Ta inte Delstrigo".

Tala med din läkare innan du tar följande läkemedel samtidigt med Delstrigo då din läkare kan behöva ändra dosen av dina läkemedel:

- bosentan (läkemedel mot lungsjukdom)
- dabrafenib (läkemedel mot hudcancer)
- lesinurad (läkemedel mot gikt)
- modafinil (läkemedel mot överdriven sömnhet)
- nafcillin (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner)
- rifabutin (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner, så som tuberkulos)
- telotristatetyl (läkemedel mot diarré hos personer med karcinoidsyndrom)
- tioridazin (läkemedel mot psykiska besvär som schizofreni).

Om din läkare bestämmer att du ska ta dessa läkemedel med Delstrigo, kommer din läkare att förskriva en 100 mg tablett doravirin som ska tas dagligen ungefär 12 timmar efter din dos Delstrigo.

Din läkare kan kontrollera dina blodnivåer eller övervaka biverkningar om du tar följande läkemedel med Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (läkemedel mot hepatit C-infektion)
- sirolimus (ett läkemedel som används för att kontrollera din kropps immunsvär efter en transplantation)
- sofosbuvir/velpatasvir (läkemedel mot hepatit C-infektion)
- takrolimus (ett läkemedel som används för att kontrollera din kropps immunsvär efter en transplantation)
- läkemedel (ofta flytande) som innehåller sorbitol eller andra sockeralkoholer (såsom xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), om dessa tas regelbundet

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare om riskerna och fördelarna med att ta Delstrigo. Det är att föredra att undvika användning av Delstrigo under graviditet. Detta beror på att det inte har studerats under graviditet och det är inte känt om Delstrigo kommer att skada ditt barn när du är gravid.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Försiktighet ska iakttas om du kör bil, cyklar eller använder maskiner om du känner dig trött, yr eller sömrig när du har tagit detta läkemedel.

Delstrigo tabletter innehåller laktos

Om du inte tål laktos ska du tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Delstrigo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Delstrigo är en komplett kombinationsbehandling som tas som en tablett för behandling av hiv-infektion.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen. Om du tar vissa läkemedel kan din läkare behöva ändra dosen doravirin som du tar. Se avsnittet "Andra läkemedel och Delstrigo" för en lista över läkemedel.

Så här tar du detta läkemedel

- Svälj tabletten hel (den får inte krossas eller tuggas).
- Detta läkemedel kan tas med mat eller mellan måltiderna.

Om du har tagit för stor mängd av Delstrigo

Ta inte mer än den rekommenderade dosen. Om du skulle råka ta mer, kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Delstrigo

- Det är viktigt att du inte missar eller hoppar över doser av Delstrigo.
- Om du har glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Men om det är dags för din nästa dos inom 12 timmar ska du i stället hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med behandlingen precis som tidigare.
- Ta inte två doser Delstrigo samtidigt för att kompensera för en glömd dos.
- Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du ska göra.

Om du slutar att ta Delstrigo

Se till att du inte får slut på Delstrigo. Förnya ditt recept eller tala med läkaren innan allt Delstrigo är slut.

Om du slutar ta Delstrigo måste läkaren kontrollera din hälsa ofta och ta blodprover med jämna mellanrum i flera månader för att kontrollera din hiv-infektion. Om du har hiv-infektion och hepatit B-infektion är det särskilt viktigt att du inte slutar ta Delstrigo utan att först tala med din läkare. Hos en del patienter har blodprover eller symtom visat att hepatiten har förvärrats när de slutat ta lamivudin eller tenofoviridisoproxil (två av de tre aktiva ämnena i Delstrigo). Om du slutar med Delstrigo kan det hända att läkaren rekommenderar att du återupptar behandling mot hepatit B. Du kan behöva lämna blodprover för kontroll av hur levern fungerar i 4 månader efter att du slutat med behandlingen. För vissa patienter med framskriden leversjukdom eller levercirros (skrumplever) är det inte rekommenderat att sluta med behandlingen eftersom det kan göra att hepatiten förvärras, vilket kan bli livshotande.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare.

Sluta använda Delstrigo och sök omedelbart vård om du märker något av följande symtom: rödaktiga icke-upphöjda, måltavleliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudfjällning, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys). Frekvensen av dessa reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data.

Andra biverkningar som kan förekomma

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

- onormala drömmar, sömnsvårigheter (insomnia)
- huvudvärk, yrsel, sömnighet
- hosta, nasala symtom
- illamående, diarré, magsmärtor, kräkningar, gaser (flatulens)
- håravfall, utslag
- muskelsymtom (smärta, stelhet)
- trötthet, feber

Blodprover kan också visa:

- förhöjda nivåer av leverenzym (ALAT)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

- mardrömmar, depression, ångest, irritabilitet, förvirring, självmordstankar
- koncentrationssvårigheter, försämrat minne, stickningar i händer och fötter, stel muskler, dålig sömnkvalitet
- högt blodtryck
- förstoppning, obehag i magen, svullen eller uppblåst mage (utspänd buk), matsmältningsbesvär, lös avföring, magkramper, ofta förekommande tarmutömmningar, inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) (orsakar magsmärtor, kräkningar)
- klåda
- ledsmärtor, nedbrytning av muskelvävnad, muskelsvaghet
- svaghetskänsla, allmän sjukdomskänsla

Blodprover kan också visa:

- minskat antal vita blodkroppar i blodet (neutropeni)
- minskat antal röda blodkroppar i blodet (anemi)
- minskade nivåer av blodplättar i blodet (du kan lättare blöda)
- minskade nivåer av fosfat
- minskade nivåer av kalium i blodet
- förhöjda nivåer av kreatinin i blodet
- förhöjda nivåer av leverenzym (ASAT)
- förhöjda nivåer av lipas
- förhöjda nivåer av amylas
- minskade nivåer av hemoglobin

Muskelvärk, muskelsvaghet och minskad mängd kalium eller fosfat i blodet kan bero på skador på de små kanalerna i njurarna.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer:

- aggression, hallucinationer, svårigheter att anpassa sig till förändringar, humörsvängningar, sömngående,
- andningssvårigheter, förstorade halsmandlar
- känsla av ofullständiga tarmutömmningar
- förstorad lever eller fettlever, guldfärgning av hud eller ögon, magsmärtor orsakad av inflammation i levern
- inflammation i huden på grund av allergi, rodnad på kinder, näsa, haka eller panna, knölar eller finnar i ansiktet, svullnad i ansiktet, läpparna, tungan eller svalget
- muskelsvaghet, försvagning av skelettet (med skelettsmärtor och ibland resulterande i benbrott)
- njurskada, njursten, njursvikt, skador på de små kanalerna i njurarna, njurskada, rikliga mängder urin samt törst
- bröstsmärta, köldkänsla, smärta, törst

Blodprover kan också visa:

- minskade nivåer av magnesium
- mjölksyraacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- förhöjda nivåer av kreatinfosfokinas

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer:

Blodprover kan också visa:

- bristande förmåga hos benmärgen att producera nya röda blodkroppar (avsaknad enbart av röda blodkroppar)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Delstrigo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken efter EXP.
- Burken innehåller torkmedel som skyddar tabletterna från fukt. Det kan finnas mer än ett sådant i en burk. Låt torkmedlet ligga kvar i burken och kasta inte förrän du har tagit alla tabletterna.
- Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
- Inga särskilda temperaturanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat)
- Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium E468, hypromellosacetatsuccinat, magnesiumstearat E470b, mikrokristallin cellulosa E460, kolloidal vattenfri kiseldioxid E551 och natriumstearyl fumarat. Tabletterna har en filmdragering bestående av följande innehållsämnen: karnaubavax E903, hypromellos E464, gul järnoxid E172, laktosmonohydrat, titandioxid E171 och triacetin E1518.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Delstrigo är en gul, oval, filmdragerad tablett, märkt med företagslogotyp och ”776” på den ena sidan och slät på den andra.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 1 burk med 30 filmdragerade tabletter
- 90 filmdragerade tabletter (3 burkar om 30 filmdragerade tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.