

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina (3TC) i 245 mg tenofovirdizoproksila u obliku tenofovirdizoproksilfumarata (TDF).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 8,6 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Žuta, ovalna tableta dimenzija 21,59 mm x 11,30 mm, s utisnutim logotipom proizvođača i oznakom „776” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Delstrigo je indiciran za liječenje odraslih osoba s infekcijom virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez prethodnih ili trenutnih dokaza rezistencije na lijekove iz skupine nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), lamivudin ili tenofovir (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Delstrigo je indiciran i za liječenje adolescenata u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg koji imaju HIV-1 infekciju bez prethodnih ili trenutnih dokaza rezistencije na lijekove iz skupine NNRTI-ja, lamivudin ili tenofovir i u kojih su se javile toksičnosti koje onemogućuju primjenu drugih režima koji ne sadrže tenofovirdizoproksil (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Delstrigo je jedna tableta od 100/300/245 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Prilagodba doze

Ako se Delstrigo primjenjuje istodobno s rifabutinom, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dvaput dnevno. To se postiže dodavanjem jedne tablete doravirina od 100 mg (kao monoterapije), približno 12 sati nakon doze lijeka Delstrigo (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena doravirina s drugim umjerenim induktorima CYP3A nije se ocjenjivala, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istodobna primjena s drugim umjerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcilin, modafinil,

etiltelotristat) ne može izbjeći, potrebno je uzimati jednu tabletu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze lijeka Delstrigo (vidjeti dio 4.5).

Propuštena doza

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu lijeka Delstrigo, a od propuštene doze je prošlo manje od 12 sati, treba je uzeti što je prije moguće i zatim nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego treba uzeti sljedeću predviđenu dozu prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti 2 doze odjednom.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni doravirina, lamivudina i tenofoviridizoproksila u bolesnika u dobi od 65 i više godina. Nema dokaza da je starijim bolesnicima potrebna drugačija doza nego mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2). U toj se dobnoj skupini preporučuje poseban oprez zbog promjena povezanih s dobi, kao što je smanjenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Delstrigo u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo se ne smije uvoditi u liječenje bolesnicima kojima je procijenjeni CrCl < 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Primjenu lijeka Delstrigo treba prekinuti ako procijenjeni CrCl padne ispod 50 ml/min (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebna je prilagodba intervala doziranja lamivudina i tenofoviridizoproksila koja se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nije poznato hoće li se izloženost doravirinu povećati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporučuje oprez kada se doravirin/lamivudin/tenofoviridizoprosil primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Delstrigo u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Delstrigo se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom ili bez nje, a tableta se mora progutati cijela (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima koji su snažni induktori enzima citokroma P450 CYP3A kontraindicirana je jer se očekuju značajna sniženja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti učinkovitost lijeka Delstrigo (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ti lijekovi uključuju, između ostalih:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin, rifapentin
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je i primjena doravirina

Doravirin se nije ocjenjivao u bolesnika s izostankom virološkog odgovora tijekom prethodnog liječenja bilo kojom drugom antiretrovirusnom terapijom. Mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je utvrđene pri probiru bile su dio isključivih kriterija u ispitivanjima faze IIb/III. Nije utvrđena granična vrijednost za smanjenje osjetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI-je, koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti (vidjeti dio 5.1). Nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi podržali primjenu doravirina u bolesnika zaraženih HIV-1, a u kojih je dokazana rezistencija na NNRTI-je.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Nakon stavljanja lijeka u promet uz režime liječenja koji su uključivali doravirin prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (vidjeti dio 4.8). Prilikom propisivanja lijeka, bolesnici se moraju upozoriti na znakove i simptome kožnih nuspojava. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave istih. U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah obustaviti primjenu režima koji uključuju doravirin i razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno). Potrebno je pažljivo pratiti kliničko stanje, te uvesti odgovarajuće liječenje. Ukoliko se uz primjenu režima koji su uključivali doravirin u bolesnika razvila ozbiljna reakcija poput toksične epidermalne nekrolize, ni u jednom trenutku ne smije se ponovo započeti liječenje tog bolesnika režimima koji uključuju doravirin.

Teška akutna egzacerbacija hepatitisa B u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om

Sve bolesnike s HIV-1 infekcijom potrebno je testirati na prisutnost virusa hepatitisa B (HBV) prije uvođenja antiretrovirusne terapije.

U bolesnika s istodobnom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om koji su prekinuli primjenu lamivudina ili tenofoviridizoproksila, dviju sastavnica lijeka Delstrigo, prijavljene su teške akutne egzacerbacije hepatitisa B (npr. dekompenzacija jetre i zatajenje jetre). Bolesnike s istodobnom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om treba pažljivo nadzirati kliničkim i laboratorijskim praćenjem tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Delstrigo. Ako to bude prikladno, možda će trebati uvesti terapiju za hepatitis B, osobito u bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre i zatajenja jetre.

Razvoj ili pogoršanje oštećenja funkcije bubrega

Kod primjene tenofoviridizoproksila, sastavnice lijeka Delstrigo, prijavljeno je oštećenje funkcije bubrega, uključujući slučajeve akutnog zatajenja bubrega i Fanconijeva sindroma (oštećenja bubrežnih tubula praćenog teškom hipofosfatemijom).

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Delstrigo istodobno ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnih lijekova (npr. primjena visokih doza ili više različitih nesteroidnih protuupalnih lijekova [NSAIL] istovremeno) (vidjeti dio 4.5). U bolesnika s HIV infekcijom i faktorima rizika za poremećaj funkcije bubrega čije se stanje činilo stabilnim uz tenofoviridizoproksil prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon uvođenja visokih doza ili većeg broja NSAIL-ova. Nekim je bolesnicima bila potrebna hospitalizacija i bubrežna nadomjesna terapija. Ako je potrebno, u bolesnika u kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega treba razmotriti zamjenske lijekove umjesto NSAIL-ova.

Bol u kostima koja perzistira ili se pogoršava, bol u ekstremitetima, prijelomi i/ili bol u mišićima ili slabost mišića mogu biti manifestacije proksimalne bubrežne tubulopatije i trebale bi potaknuti ocjenu funkcije bubrega u rizičnih bolesnika.

Preporučuje se utvrditi procijenjeni CrCl u svih bolesnika prije uvođenja terapije te prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja lijekom Delstrigo. U bolesnika u kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega, uključujući bolesnike koji su prethodno imali bubrežne događaje tijekom liječenja adefovirdipivoksilom, preporučuje se prije uvođenja lijeka Delstrigo ocijeniti vrijednosti procijenjenog CrCl, vrijednosti fosfora u serumu, vrijednosti glukoze u mokraći i vrijednosti proteina u mokraći te po potrebi češće kontrolirati funkciju bubrega tijekom liječenja lijekom Delstrigo, u skladu s bolesnikovim medicinskim stanjem.

Lamivudin i tenofovir dizoproksil primarno se izlučuju kroz bubrege. Primjenu lijeka Delstrigo treba prekinuti ako procijenjeni CrCl padne ispod 50 ml/min jer se potrebna prilagodba intervala doziranja lamivudina i tenofovir dizoproksila ne može postići tabletom s fiksnom kombinacijom doza (vidjeti dio 4.2).

Učinci na kosti u odrasloj populaciji

Abnormalnosti kostiju koje rijetko pridonose prijelomima, poput osteomalacije koja se može manifestirati kao bol u kostima koja perzistira ili se pogoršava, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofovir dizoproksila (vidjeti dio 4.8).

U randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna provedenima u bolesnika s HIV ili HBV infekcijom opažena su smanjenja mineralne gustoće kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) kod primjene tenofovir dizoproksila. Ta su se smanjenja BMD-a u načelu poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnima i presječnima) najizraženija smanjenja BMD-a opažena su u bolesnika liječenih tenofovir dizoproksilom kao dijelom režima liječenja koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Stoga, uzimajući u obzir abnormalnosti kostiju povezane s primjenom tenofovir dizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovir dizoproksila na zdravlje kostiju i rizik od prijeloma, potrebno je razmotriti druge režime liječenja za bolesnike s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi.

U slučaju suspektne ili utvrđene abnormalnosti kostiju treba se konzultirati s odgovarajućim specijalistom.

Učinci na kosti u pedijatrijskoj populaciji

Dugoročne posljedice toksičnih učinaka na kosti nisu razjašnjene. Stoga se preporučuje multidisciplinarni pristup kako bi se na odgovarajući način u svakom pojedinom slučaju ocijenio omjer koristi i rizika liječenja, donijela odluka o prikladnom praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) te razmotrila potreba za nadomjesnom terapijom.

Tenofovir dizoproksil može uzrokovati smanjenje BMD-a. Učinci promjena BMD-a povezanih s primjenom tenofovir dizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma nisu pouzdano utvrđeni.

U slučaju utvrđene ili suspektne abnormalnosti kostiju u pedijatrijskih bolesnika, treba se konzultirati s endokrinologom i/ili nefrologom.

Istodobna primjena s drugim antivirusnim lijekovima

Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin, lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid ni adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati u kombinaciji s doravirinom, osim u slučajevima kada je to potrebno zbog prilagodbe doze (npr. kod primjene istodobno s rifabutinom) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Primjena s induktorima CYP3A

Potreban je oprez pri propisivanju doravirina zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost doravirinu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika liječenih kombiniranom antiretrovirusnom terapijom prijavljen je sindrom imunološke reaktivacije. Tijekom početne faze kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, u bolesnika čiji imunosni sustav odgovori na liječenje može se razviti upalni odgovor na indolentne ili rezidualne oportunističke infekcije (kao što su infekcija izazvana *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ili tuberkuloza), što može zahtijevati daljnju ocjenu i liječenje.

U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, polimiozitis i Guillain-Barréov sindrom); međutim, vrijeme do pojave je različito i ti se poremećaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Laktoza

Delstrigo sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Delstrigo je cjelovit režim za liječenje HIV-1 infekcije; stoga se Delstrigo ne smije primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Ne navode se informacije o mogućim interakcijama ovog lijeka s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Budući da Delstrigo sadrži doravirin, lamivudin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije utvrđene za svaku od tih djelatnih tvari pojedinačno relevantne su i za Delstrigo te se navode u Tablici 1.

Učinci drugih lijekova na doravirin, lamivudin i tenofoviridizoproksil

Doravirin

Budući da se doravirin primarno metabolizira putem CYP3A, očekuje se da će lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A utjecati na klirens doravirina (vidjeti dio 5.2).

Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji su snažni induktori enzima CYP3A jer se očekuju značajna sniženja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti učinkovitost doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Istodobna primjena s umjerenim induktorom CYP3A rifabutinom snizila je koncentracije doravirina (vidjeti Tablicu 1). Kada se Delstrigo istodobno primjenjuje s rifabutinom, potrebno je primijeniti dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila s drugim umjerenim induktorima CYP3A nije se ocjenjivala, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istodobna primjena s drugim umjerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tioridazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ne može izbjeći, potrebno je primijeniti dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila i lijekova koji su inhibitori CYP3A može povisiti koncentracije doravirina u plazmi. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu kada se doravirin primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A.

Lamivudin

Budući da se lamivudin primarno eliminira putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije (vidjeti dio 5.2), istodobna primjena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila s lijekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju može povisiti koncentracije lamivudina u serumu.

Tenofoviridizoproksil

Budući da se tenofovir primarno eliminira putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije (vidjeti dio 5.2), istodobna primjena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila s lijekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju putem prijenosnika OAT1, OAT3 ili MRP4 može povisiti koncentracije tenofovira u serumu.

Budući da lijek sadrži tenofoviridizoproksil, potrebno je izbjegavati primjenu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila istodobno ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali ne isključivo, aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglikozide (npr. gentamicin) i visoke doze ili više NSAID-ova primijenjenih istovremeno (vidjeti dio 4.4).

Učinci doravirina, lamivudina i tenofoviridizoproksila na druge lijekove

Doravirin

Nije vjerojatno da će doza doravirina od 100 mg jedanput na dan klinički značajno utjecati na koncentracije lijekova u plazmi čija apsorpcija i/ili eliminacija ovise o transportnim proteinima ili koji se metaboliziraju putem CYP enzima.

Međutim, istodobna primjena doravirina i CYP3A osjetljivog supstrata midazolama smanjila je izloženost midazolamu za 18%, što ukazuje na to da bi doravirin mogao biti slab induktor CYP3A. Stoga je potreban oprez kada se doravirin primjenjuje istodobno s lijekovima koji su CYP3A osjetljivi supstrati i koji uz to imaju i usku terapijsku širinu (npr. takrolimus i sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin ne inhibira niti inducira CYP enzime.

Tenofovir

Na temelju rezultata pokusa *in vitro* i poznatog puta eliminacije tenofovira, potencijal za interakcije posredovane CYP enzimima između tenofovira i drugih lijekova je nizak.

Tablica interakcija

U Tablici 1 navode se utvrđene i druge potencijalne interakcije između pojedinačnih sastavnica lijeka Delstrigo i drugih lijekova, ali ona ne uključuje sve moguće interakcije (povećanje je označeno kao ↑, smanjenje kao ↓, a stanje bez promjene kao ↔). Za moguće interakcije tenofoviridizoproksila i lamivudina s drugim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 1: Interakcije između pojedinačnih sastavnica lijeka Delstrigo i drugih lijekova

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|--|---|---|
| Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline | | |
| antacid (aluminijev i magnezijev hidroksid u obliku oralne suspenzije) (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) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| 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) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| omeprazol | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima | | |
| lizinopril | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ lizinopril | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Antiandrogeni | | |
| enzalutamid | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| Antibiotici | | |
| nafcilin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|--|--|---|
| Antikonvulzivi | | |
| karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| Antidijabetici | | |
| metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD) | ↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| kanagliflozin liraglutid sitagliptin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Antidijaroici | | |
| etiltelotristat | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Lijekovi za liječenje gihta i urikozurici | | |
| lesinurad | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Antimikobakterijski lijekovi | | |
| jednokratna doza rifampicina (600 mg SD, 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) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| višestruke doze rifampicina (600 mg QD, doravirin 100 mg SD) | ↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (indukcija CYP3A) | |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|--|---|---|
| rifapentin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| 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) (indukcija CYP3A) | Ako se doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil primjenjuje istodobno s rifabutinom, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Antineoplastici | | |
| mitotan | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| Antipsihotici | | |
| tioridazin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Azolni antimikotici | | |
| 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) (inhibicija CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| flukonazol ittrakonazol posakonazol vorikonazol | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|--|--|---|
| Blokatori kalcijevih kanala | | |
| diltiazem verapamil | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Terapija za cističnu fibrozu | | |
| lumakaftor | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| Antagonisti endotelinskih receptora | | |
| bosentan | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Antiviroci za liječenje hepatitisa C | | |
| elbasvir + grazoprevir (elbasvir 50 mg QD + grazoprevir 200 mg QD, doravirin 100 mg QD) | ↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inhibicija CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|---|--|--|
| ledipasvir + sofosbuvir (ledipasvir 90 mg SD + sofosbuvir 400 mg SD, doravirin 100 mg SD) | <p>↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Očekivano: ↑ tenofovir</p> | Potrebno je pratiti bolesnike koji primaju doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil istodobno s ledipasvirom/sofosbuvikom zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom. |
| sofosbuvir/velpatasvir | <p>Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom.</p> <p>Očekivano: ↔ doravirin ↑ tenofovir</p> | Potrebno je pratiti bolesnike koji primaju doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil istodobno sa sofosbuvikom/velpatasvirom zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom. |
| sofosbuvir | <p>Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom.</p> <p>Očekivano: ↔ doravirin</p> | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| daklatavir | <p>Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom.</p> <p>Očekivano: ↔ doravirin</p> | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir +/- ritonavir | <p>Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom.</p> <p>Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A zbog ritonavira)</p> | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofovidizoproksilom |
|---|---|---|
| dasabuvir | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofovidizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| glekaprevir, pibrentasvir | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofovidizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| ribavirin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofovidizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Biljni pripravci | | |
| gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofovidizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Istodobna je primjena kontraindicirana. |
| Antiviroci za liječenje HIV infekcije | | |
| tenofovidizoproksil (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) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| lamivudin + tenofovidizoproksil (lamivudin 300 mg SD + tenofovidizoproksil 245 mg 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) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|--|---|--|
| Imunosupresivi | | |
| takrolimus sirolimus | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A) | Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u krvi jer će možda biti potrebno prilagoditi doze tih lijekova. |
| Inhibitori kinaze | | |
| dabrafenib | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Razno | | |
| otopina sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin | Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin AUC ↓ 14%; 32%; 35% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55% | Kada je to moguće, potrebno je izbjegavati dugoročnu primjenu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila s lijekovima koji sadrže sorbitol ili druge polialkohole s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je razmotriti češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1. |
| Opioidni analgetici | | |
| metadon (individualizirana doza od 20 - 200 mg QD, 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) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima | Učinci na geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija lijeka (90% CI)* | Preporuka za istodobnu primjenu s doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom |
|---|---|---|
| buprenorfin nalokson | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Oralni kontraceptivi | | |
| etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg SD, doravirin 100 mg QD | ↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| norgestimat/etinilestradiol | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ norgestimat/etinilestradiol | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Psihostimulansi | | |
| modafinil | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila. |
| Sedativi/hipnotici | | |
| midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD) | ↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| Statini | | |
| atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD) | ↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85) | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| rosuvastatin simvastatin | Nije se ispitivala interakcija s doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin | Nije potrebno prilagođavati dozu. |
| <p>↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = nema promjene CI (engl. <i>Confidence Interval</i>) = interval pouzdanosti; SD = jednokratna doza; QD = doziranje jedanput na dan; BID = doziranje dvaput na dan *AUC_{0-∞} za jednokratnu dozu, AUC₀₋₂₄ za primjenu jedanput na dan.</p> | | |

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni doravirina u trudnica ograničeni. Velika količina podataka o trudnicama (više od 3000 ishoda trudnoća nakon izloženosti u prvom tromjesečju) liječenima lamivudinom kao zasebnom djelatnom tvari u kombinaciji s drugim antiretroviroticima ne ukazuje na malformacijsku toksičnost. Umjereni podaci o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuje na malformacije ni fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s tenofoviridizoproksilom.

Registar trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima

Radi praćenja ishoda trudnoće za majku i fetus u bolesnica koje su tijekom trudnoće bile izložene antiretrovirusnim lijekovima, uspostavljen je Registar trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima. Pozivaju se liječnici da takve bolesnice prijave u registar.

Ispitivanja doravirina na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanja tenofoviridizoproksila na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak tenofoviridizoproksila na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanja lamivudina na životinjama pokazala su porast stope rane smrti zametaka u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da lamivudin prolazi kroz posteljicu u ljudi. Lamivudin može inhibirati replikaciju stanične DNA (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Delstrigo u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se doravirin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se doravirin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Lamivudin je pronađen u dojenčadi liječenih žena. Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije utvrđeno je da su koncentracije lamivudina u serumu dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije vrlo niske (< 4% koncentracija u serumu majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina kada dojenče navrší 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti lamivudina kod primjene u djece mlađe od tri mjeseca.

Tenofovir se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o učincima tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Delstrigo na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke doravirina, lamivudina ili tenofoviridizoproksila na plodnost pri razinama izloženosti višima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene kliničke doze (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Delstrigo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da su tijekom liječenja lijekom Delstrigo prijavljeni umor, omaglica i somnolencija

(vidjeti dio 4.8). O tome treba voditi računa kada se ocjenjuje bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 3 s doravirinom plus 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina (4%) i glavobolja (3%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja faze 3 s doravirinom plus 2 NRTI-ja (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT i DRIVE-AHEAD) i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s primjenom doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila

| Učestalost | Nuspojave |
|--|---|
| Infekcije i infestacije | |
| rijetko | pustularni osip |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| manje često | neutropenija*, anemija*, trombocitopenija* |
| vrlo rijetko | aplazija crvenih krvnih stanica* |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| manje često | hipofosfatemija, hipokalijemija* |
| rijetko | hipomagnezijemija, laktacidoza* |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| često | neuobičajeni snovi, nesаница ¹ |
| manje često | noćna mora, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, konfuzno stanje, suicidalne misli |
| rijetko | agresivnost, halucinacija, poremećaj prilagodbe, promjena raspoloženja, somnambulizam |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| često | glavobolja, omaglica, somnolencija |
| manje često | poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, parestezija, hipertonija, loša kvaliteta sna |
| vrlo rijetko | periferna neuropatija (ili parestezija)* |
| Krvožilni poremećaji | |
| manje često | hipertenzija |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | |
| često | kašalj*, nosni simptomi* |
| rijetko | dispneja, hipertrofija tonzila |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| često | mučnina, proljev, bol u abdomenu ⁴ , povraćanje, flatulencija |
| manje često | konstipacija, nelagoda u abdomenu ⁵ , distenzija abdomena, dispepsija, mekana stolica ⁶ , poremećaj gastrointestinalnog motiliteta ⁷ , pankreatitis* |

| Učestalost | Nuspojave |
|--|---|
| rijetko | rektalni tenezmus |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| rijetko | steatoza jetre*, hepatitis [†] |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| često | alopecija*, osip ⁸ |
| manje često | pruritus |
| rijetko | alergijski dermatitis, rozaceja, angioedem* |
| nepoznato | toksična epidermalna nekroliza |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| često | mišićni poremećaji*, smanjena mineralna gustoća kosti* |
| manje često | mialgija, artralgija, rabdomioliza* [‡] , slabost u mišićima* [‡] |
| rijetko | bol u mišićima i kostima, osteomalacija (koja se manifestira kao bol u kostima i ponekad doprinosi prijelomima)*, miopatija* |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | |
| manje često | povišene vrijednosti kreatinina*, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom)* |
| rijetko | akutna ozljeda bubrega, poremećaj bubrega, mokraćni kamenac, nefrolitijaza, akutno zatajenje bubrega*, zatajenje bubrega*, akutna tubularna nekroza*, nefritis (uključujući akutni intersticijski)*, nefrogeni dijabetes insipidus* |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| često | umor, vrućica* |
| manje često | astenija, malaksalost |
| rijetko | bol u prsnom košu, zimica, bol, žeđ |
| Pretrage | |
| često | povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ⁹ |
| manje često | povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti amilaze, snižene vrijednosti hemoglobina |
| rijetko | povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi |
| <p>*Ova nuspojava nije utvrđena kao nuspojava povezana s doravirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), ali je kao nuspojava uključena u ovu tablicu prema sažetku opisa svojstava lijeka (engl. <i>Summary of Product Characteristics</i>, SmPC) za lamivudin (3TC) i/ili tenofoviridizoproksilfumarat (TDF). Navedena je najveća učestalost prijavljena u SmPC-u za 3TC ili TDF.</p> <p>[†]Ova nuspojava nije utvrđena kao nuspojava povezana s doravirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), ali je zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet tijekom primjene režima koji uključuju doravirin te je navedena u SmPC-u za 3TC i TDF. Navedena je najveća učestalost prijavljena u SmPC-u za 3TC i TDF.</p> <p>[‡]Ova se nuspojava može javiti kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofoviridizoproksilom ako nije prisutno navedeno stanje.</p> <p>¹Nesanica uključuje: nesanicu, početnu nesanicu i poremećaj spavanja.</p> <p>²Depresija uključuje: depresiju, depresivno raspoloženje, veliki depresivni poremećaj i perzistirajući depresivni poremećaj.</p> <p>³Anksioznost uključuje: anksioznost i generalizirani anksiozni poremećaj.</p> <p>⁴Bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.</p> <p>⁵Nelagoda u abdomenu uključuje: nelagodu u abdomenu i nelagodu u epigastriju.</p> <p>⁶Mekana stolica uključuje: mekanu stolicu i abnormalnu stolicu.</p> <p>⁷Poremećaj gastrointestinalnog motiliteta uključuje: poremećaj gastrointestinalnog motiliteta i učestala pražnjenja crijeva.</p> <p>⁸Osip uključuje: osip, makularni osip, eritemski osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip i urtikariju.</p> <p>⁹Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze uključuju: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i hepatocelularnu ozljedu.</p> | |

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Combination antiretroviral therapy*, CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Uz režime liječenja koji su uključivali doravirin prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), kao što je toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila ocjenjivala se tijekom 48 tjedana u sklopu otvorenog ispitivanja (IMPAACT 2014 (Protokol 027)), provedenog u 45 pedijatrijskih bolesnika s HIV-1 infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina koji su postigli virološku supresiju ili koji prethodno nisu bili liječeni. Sigurnosni profil u pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Doravirin

Nema informacija o mogućim akutnim simptomima i znakovima predoziranja doravirinom.

Lamivudin

Budući da je (4-satnom) hemodijalizom, kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom i automatiziranom peritonejskom dijalizom uklonjena zanemariva količina lamivudina, nije poznato bi li kontinuirana hemodijaliza bila klinički korisna u slučaju predoziranja lamivudinom.

Tenofoviridizoproksil

Tenofoviridizoproksil se učinkovito uklanja hemodijalizom, uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nakon primjene jednokratne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg, 4-satnom hemodijalizom uklonjeno je približno 10% primijenjene doze tenofoviridizoproksila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, ATK oznaka: J05AR24

Mehanizam djelovanja

Doravirin

Doravirin je piridinonski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1 koji inhibira replikaciju HIV-1 nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze (RT) HIV-1. Doravirin ne inhibira humane stanične DNA polimeraze α i β ni mitohondrijsku DNA polimerazu γ .

Lamivudin

Lamivudin je nukleozidni analog. Unutar stanice lamivudin se fosforilira do svog aktivnog 5'-trifosfatnog metabolita, lamivudintrifosfata (3TC-TP). Osnovni mehanizam djelovanja metabolita 3TC-TP je inhibicija reverzne transkriptaze prekidanjem lanca DNA nakon ugradnje nukleotidnog analoga.

Tenofovir dizoproksil

Tenofovir dizoproksil je aciklički nukleozidni fosfonatni diesterski analog adenozinofosfata. Tenofovir dizoproksilu je najprije potrebna hidroliza diestera da bi se pretvorio u tenofovir, a zatim fosforilacija djelovanjem staničnih enzima da bi nastao tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat inhibira djelovanje reverzne transkriptaze HIV-1 kompetitivno s prirodnim supstratom deoksiadenozin 5'-trifosfatom te, nakon ugradnje u DNA, prekidanjem lanca DNA. Tenofovir difosfat je slab inhibitor DNA polimeraza α i β u sisavaca te mitohondrijske DNA polimeraze γ .

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

Doravirin

Doravirin je iskazao vrijednost EC_{50} od $12,0 \pm 4,4$ nM protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 divljeg tipa kada se ispitivao u prisutnosti 100%-tnog normalnog humanog seruma primjenom reporterskih stanica MT4-GFP. Doravirin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 nM do 10,0 nM. Antivirusna aktivnost doravirina nije bila antagonistička kada se on primjenjivao u kombinaciji s lamivudinom i tenofovir dizoproksilom.

Lamivudin

Antivirusna aktivnost lamivudina protiv HIV-1 ocjenjivala se u nizu staničnih kultura, uključujući monocite i mononuklearne stanice iz periferne krvi, korištenjem standardnih testova osjetljivosti. Vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,003 do 15 μ M (1 μ M=0,23 mikrograma/ml). Medijan vrijednosti EC_{50} za lamivudin iznosio je 60 nM (raspon: 20 - 70 nM), 35 nM (raspon: 30 - 40 nM), 30 nM (raspon: 20 - 90 nM), 20 nM (raspon: 3 - 40 nM), 30 nM (raspon: 1 - 60 nM), 30 nM (raspon: 20 - 70 nM), 30 nM (raspon: 3 - 70 nM) i 30 nM (raspon: 20 - 90 nM) protiv podtipova A - G virusa HIV-1 i virusa iz skupine O (n=3, osim n=2 za podtip B). Ribavirin (50 μ M) primijenjen za liječenje kronične HCV infekcije smanjio je aktivnosti lamivudina protiv HIV-1 za 3,5 puta u MT-4 stanicama.

Tenofovir dizoproksil

Antivirusna aktivnost tenofovir dizoproksila protiv laboratorijskih i kliničkih izolata HIV-1 ocjenjivala se u T-limfoblastoidnim staničnim linijama, prvenstveno monocitima/makrofagima i limfocitima iz periferne krvi. Vrijednosti EC_{50} za tenofovir kretale su se u rasponu od 0,04 do 8,5 μ M. Tenofovir je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 podtipa A, B, C, D, E, F, G i O (vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,5 do 2,2 μ M).

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Doravirin

Sojevi rezistentni na doravirin izdvojeni su u staničnoj kulturi, počevši od HIV-1 divljeg tipa različitog podrijetla i podtipova te HIV-1 rezistentnog na NNRTI-je. Opažene aminokiselinske supstitucije u reverznoj transkriptazi koje su se pojavile tijekom liječenja uključivale su sljedeće: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L i Y318F. Supstitucije V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L i Y318F smanjile su osjetljivost na doravirin za 3,4 – 70 puta. Supstitucija Y318F u kombinaciji sa supstitucijama V106A, V106M, V108I ili F227C dovela je do većeg smanjenja osjetljivosti na doravirin nego samo supstitucija Y318F, koja je smanjila osjetljivost na doravirin za 10 puta. U ispitivanju *in vitro* nisu izdvojene uobičajene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na NNRTI-je (K103N, Y181C). Mutacija V106A (koja je dovela do promjene od približno 19 puta u odnosu na početnu vrijednost) javila se kao početna supstitucija kod virusa podtipa B, a mutacija V106A ili M kod virusa podtipa A i C. Nakon toga se uz supstitucije V106 javila i mutacija F227(L/C/V) ili L234I (dvostruke mutacije koje su dovele do promjene > 100 puta u odnosu na početnu vrijednost).

Lamivudin

Varijante HIV-1 rezistentne na lamivudin izdvojene su u staničnoj kulturi i u ispitanika liječenih lamivudinom. Genotipska analiza pokazala je da je rezistencija uzrokovana specifičnom aminokiselinskom supstitucijom u reverznoj transkriptazi HIV-1 na kodonu 184, kojom je metionin zamijenjen izoleucinom ili valinom (M184V/I).

Tenofovirdizoproksil

Izolati HIV-1 izdvojeni tenofovirom ekspimirali su supstituciju K65R u reverznoj transkriptazi HIV-1 te su pokazivali 2 – 4 puta smanjenu osjetljivost na tenofovir. Osim toga, tenofovirom je izdvojena i supstitucija K70E u reverznoj transkriptazi HIV-1, koja blago smanjuje osjetljivost na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima

Prethodno neliječeni odrasli ispitanici

Doravirin

U ispitivanjima faze 3 DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD sudjelovali su prethodno neliječeni bolesnici (n = 747), a sljedeće supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je bile su dio isključnih kriterija: 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.

U podskupini u kojoj je provedena analiza rezistencije (ispitanici kojima je razina HIV-1 RNA bila veća od 400 kopija/ml u trenutku izostanka virološkog odgovora ili prijevremenog povlačenja iz ispitivanja i za koje su postojali podaci o rezistenciji) opažena je sljedeća *de novo* rezistencija.

Tablica 3: Razvoj rezistencije do 96. tjedna u populaciji s izostankom virološkog odgovora definiranog planom ispitivanja i populaciji koja se prijevremeno povukla iz ispitivanja

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|----------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| | DOR + NRTI-ji* (383) | DRV+r + NRTI-ji* (383) | DOR/TDF/3TC (364) | EFV/TDF/FTC (364) |
| Uspješno provedena genotipizacija, n | 15 | 18 | 32 | 33 |
| Genotipska rezistencija na | | | | |
| DOR ili kontrola (DRV ili EFV) | 2 (DOR) | 0 (DRV) | 8 (DOR) | 14 (EFV) |
| NRTI osnovica | 2 [†] | 0 | 6 | 5 |
| samo M184I/V | 2 | 0 | 4 | 4 |
| samo K65R | 0 | 0 | 1 | 0 |
| K65R + M184I/V | 0 | 0 | 1 | 1 |
| *NRTI u skupini koja je primala doravirin (DOR): FTC/TDF (333) ili ABC/3TC (50); NRTI u skupini koja je primala darunavir pojačan ritonavinom (DRV+r): FTC/TDF (335) ili ABC/3TC (48) | | | | |
| [†] Ispitanici su primili FTC/TDF | | | | |
| ABC = abakavir; FTC = emtricitabin; DRV = darunavir; r=ritonavir | | | | |

Supstitucije u reverznoj transkriptazi povezane s rezistencijom na doravirin koje su se pojavile tijekom liječenja uključivale su jednu ili više sljedećih supstitucija: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R i Y318Y/F.

Odrasli ispitanici u kojih je postignuta virološka supresija

Ispitivanje DRIVE-SHIFT uključilo je bolesnike u kojih je postignuta virološka supresija (N=670) i koji u anamnezi nemaju neuspješno liječenje (vidjeti dio Kliničko iskustvo). Dokumentirana odsutnost genotipske rezistencije (prije uvođenja prve terapije) na doravirin, lamivudin i tenofovir bila je dio kriterija uključivanja za bolesnike koji su prešli s režima temeljenog na inhibitoru proteaze ili inhibitoru integraze. Isključujuće supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je bile su one navedene gore (ispitivanja DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), uz izuzetak supstitucija u reverznoj transkriptazi K103N, G190A i Y181C (prihvaćene u ispitivanju DRIVE-SHIFT). Dokumentacija o genotipizaciji rezistencije prije liječenja nije bila potrebna za bolesnike koji su prešli s režima temeljenog na NNRTI-jima.

U kliničkom ispitivanju DRIVE-SHIFT, nijedan ispitanik nije razvio genotipsku ili fenotipsku rezistenciju na DOR, 3TC ili TDF uz liječenje lijekom Delstrigo tijekom početnih 48 tjedana (prelazak bez odgode, N=447) ili tijekom 24 tjedna (odgođeni prelazak, N=209). Jedan je ispitanik razvio mutaciju M184M/I u reverznoj transkriptazi i fenotipsku rezistenciju na 3TC i FTC tijekom liječenja početnim režimom. Ni u jednog od 24 ispitanika (11 u skupini s prelaskom bez odgode, 13 u skupini s odgođenim prelaskom) s početnim mutacijama povezanim s rezistencijom na NNRTI-je (K103N, G190A ili Y181C u reverznoj transkriptazi) nije došlo do izostanka virološkog odgovora do 48. tjedna ili u trenutku prekida liječenja.

Pedijatrijski ispitanici

U kliničkom ispitivanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) nijedan ispitanik koji je na početku ispitivanja postigao virološku supresiju nije ispunio kriterije za analizu rezistencije. U jednog prethodno neliječenog ispitanika koji je ispunio planom ispitivanja definirane kriterije za izostanak virološkog odgovora (definirane kao razina HIV-1 RNA u plazmi ≥ 200 kopija/ml pri 2 uzastopna mjerenja u 24. tjednu ili nakon njega) ocjenjivao se razvoj rezistencije. Nije otkrivena pojava genotipske ili fenotipske rezistencije na doravirin, lamivudin ili tenofovir.

Križna rezistencija

Nije utvrđena značajna križna rezistencija između varijanti HIV-1 rezistentnih na doravirin i lamivudina/emtricitabina ili tenofovira ni između varijanti rezistentnih na lamivudin ili tenofovir i doravirina.

Doravirin

Doravirin se ocjenjivao kod ograničenog broja bolesnika s rezistencijom na NNRTI-je (K103N n=7, G190A n=1); svim je bolesnicima razina HIV-1 RNA u 48. tjednu bila suprimirana na < 40 kopija/ml. Nije utvrđena granična vrijednost za smanjenje osjetljivosti, uzrokovano različitim supstytucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI-je, koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti.

Laboratorijski sojevi HIV-1 koji nose česte mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je (K103N, Y181C) ili supstytucije K103N/Y181C u reverznoj transkriptazi pokazuju manje nego trostruko smanjenje osjetljivosti na doravirin u odnosu na virus divljeg tipa kada su se ispitivali u prisutnosti 100%-tnog normalnog humanog seruma. U ispitivanjima *in vitro* doravirin je u klinički značajnim koncentracijama uspio suprimirati sljedeće supstytucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je: K103N, Y181C i G190A.

Kako bi se utvrdila osjetljivost na doravirin u prisutnosti 10%-tnog fetalnog govedeg seruma, ocijenjen je panel od 96 različitih kliničkih izolata koji su sadržavali mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je. Klinički izolati koji su sadržavali supstytuciju Y188L ili supstytucije V106 u kombinaciji s mutacijama A98G, H221Y, P225H, F227C ili Y318F pokazali su više od sto puta smanjenu osjetljivost na doravirin. Uz ostale supstytucije zabilježena je promjena 5 – 10 puta (G190S [5,7 puta], K103N/P225H [7,9 puta], V108I/Y181C [6,9 puta], Y181V [5,1 put]). Klinički značaj smanjenja osjetljivosti za 5 - 10 puta nije poznat.

Supstytucije povezane s rezistencijom na doravirin koje se javljaju tijekom liječenja mogu dovesti do križne rezistencije na efavirenz, rilpivirin, nevirapin i etravirin. Od 8 ispitanika u kojih se razvila izražena rezistencija na doravirin u pivotalnim ispitivanjima, 6 ih je pokazivalo fenotipsku rezistenciju na efavirenz i nevirapin, 3 na rilpivirin, dok su 3 ispitanika pokazivala djelomičnu rezistenciju na etravirin, što je utvrđeno testom *Monogram Phenosense*.

Lamivudin

Među NRTI-jima je opažena križna rezistencija. Supstytucija M184I/V, koja uzrokuje rezistenciju na lamivudin, dovodi do rezistencije na emtricitabin. Mutirani oblici HIV-1 rezistentni na lamivudin također su pokazali križnu rezistenciju i na didanozin. U nekih ispitanika liječenih zidovudinom plus didanozinom pojavili su se izolati rezistentni na više inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući lamivudin.

Tenofovirdizoprosil

Među NRTI-jima je opažena križna rezistencija. Supstytucija K65R u reverznoj transkriptazi HIV-1 izdvojena tenofovirom izdvojena je i u nekih bolesnika s HIV-1 infekcijom liječenih abakavirom ili didanozinom. Izolati HIV-1 sa supstytucijom K65R pokazali su i smanjenu osjetljivost na emtricitabin te lamivudin. Stoga je u bolesnika zaraženih virusom koji sadrži supstytuciju K65R moguća križna rezistencija između tih NRTI-ja. Supstytucija K70E klinički izdvojena tenofovirdizoprosilom smanjuje osjetljivost na abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin i tenofovir. Izolati HIV-1 u bolesnika (n=20) čiji HIV-1 eksprimira srednju vrijednost od 3 aminokiselinske supstytucije u reverznoj transkriptazi povezane s rezistencijom na zidovudin (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ili K219Q/E/N) pokazali su 3,1 puta smanjenu osjetljivost na tenofovir. Ispitanici čiji je virus eksprimirao supstytuciju L74V u reverznoj transkriptazi, bez supstytucija povezanih s rezistencijom na zidovudin (n=8), imali su smanjen odgovor na tenofovirdizoprosil. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike čiji je virus eksprimirao supstytuciju Y115F (n=3), supstytuciju Q151M (n=2) ili inserciju T69 (n=4) u reverznoj transkriptazi HIV-1, koji su svi imali smanjen odgovor u kliničkim ispitivanjima.

Kliničko iskustvo

Prethodno neliječeni odrasli ispitanici

Djelotvornost doravirina temelji se na analizama 96-tjednih podataka iz dvaju randomiziranih, multicentričnih, dvostruko slijepih, aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja faze 3 (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), provedenih u ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretroviroticima (n=1494). Vidjeti odlomak „Rezistencija” za supstitucije povezane s rezistencijom na NNRTI-je koje su bile dio isključnih kriterija.

U ispitivanju DRIVE-FORWARD, randomizirano je 766 ispitanika koji su primili najmanje 1 dozu doravirina od 100 mg jedanput na dan ili darunavira + ritonavira u dozi od 800+100 mg jedanput na dan, svaki u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom (FTC/TDF) ili abakavirom/lamivudinom (ABC/3TC), prema izboru ispitivača. Medijan dobi ispitanika na početku ispitivanja iznosio je 33 godine (raspon: 18 – 69 godina), 86% imalo je broj CD4⁺ T-stanica veći od 200 stanica/mm³, 84% bili su muškarci, 27% ispitanika nije bilo bijele rase, 4% istodobno je imalo infekciju virusom hepatitisa B i/ili C, 10% imalo je AIDS u anamnezi, 20% imalo je razinu HIV-1 RNA višu od 100 000 kopija/ml, 13% primilo je ABC/3TC te 87% primilo je FTC/TDF; te su značajke bile slične u obje liječene skupine.

U ispitivanju DRIVE-AHEAD randomizirano je 728 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ili efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (EFV/FTC/TDF) jedanput na dan. Medijan dobi ispitanika na početku ispitivanja iznosio je 31 godinu (raspon: 18 – 70 godina), 85% bili su muškarci, 52% ispitanika nije bilo bijele rase, 3% istodobno je imalo infekciju virusom hepatitisa B ili C, 14% imalo je AIDS u anamnezi, 21% imalo je razinu HIV-1 RNA višu od 100 000 kopija/ml, a 12% ih je imalo broj CD4⁺ T-stanica < 200 stanica/mm³; te su značajke bile slične u obje liječene skupine.

Ishodi u 48. i 96. tjednu ispitivanja DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD prikazani su u Tablici 4. Režimi temeljeni na doravirinu pokazali su dosljednu djelotvornost kod svih demografskih te početnih prognostičkih faktora.

Tablica 4: Odgovor s obzirom na djelotvornost (< 40 kopija/ml, pristup utemeljen na algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava, engl. *Snapshot approach*) u pivotalnim ispitivanjima

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|--|--------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| | DOR + 2 NRTI-ja (383) | DRV+r + 2 NRTI-ja (383) | DOR/3TC/TDF (364) | EFV/FTC/TDF (364) |
| 48. tjedan | 83% | 79% | 84% | 80% |
| Razlika (95 % CI) | 4,2% (-1,4%, 9,7 %) | | 4,1% (-1,5 %, 9,7 %) | |
| 96. tjedan* | 72% (N=379) | 64% (N=376) | 76% (N=364) | 73% (N=364) |
| Razlika (95 % CI) | 7,6% (1,0%, 14,2%) | | 3,3% (-3,1%, 9,6%) | |
| Ishod u 48. tjednu (< 40 kopija/ml) prema početnim faktorima | | | | |
| HIV-1 RNA kopija/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%) |
| Broj CD4 stanica, stanica/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%) |
| Osnovna terapija NRTI-jima | | | | |

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| TDF/FTC | 276/316 (87%) | 267/312 (86%) | NA | |
| ABC/3TC | 43/48 (90%) | 36/43 (84%) | NA | |
| Podtip virusa | | | | |
| B | 222/254 (87%) | 219/255 (86%) | 194/222 (87%) | 199/226 (88%) |
| ne-B | 97/110 (88%) | 84/100 (84%) | 109/122 (89%) | 91/105 (87%) |
| Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica od početka ispitivanja | | | | |
| 48. tjedan | 193 | 186 | 198 | 188 |
| 96. tjedan | 224 | 207 | 238 | 223 |

*Za 96. tjedan, određeni ispitanici kojima je nedostajao HIV-1 RNA bili su isključeni iz analize.

Odrasli ispitanici u kojih je postignuta virološka supresija

Djelotvornost prelaska na lijek Delstrigo s početnog režima koji se sastojao od dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze u kombinaciji s inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirovom ili kobicistatom ili elvitegravirom pojačanim kobicistatom, ili od NNRTI-ja, procijenjena je u randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa (DRIVE-SHIFT) u odraslih ispitanika zaraženih HIV-om u kojih je postignuta virološka supresija. Virološka supresija (HIV-1 RNA < 40 kopija/ml) morala je biti postignuta početnim režimom u ispitanika tijekom najmanje 6 mjeseci prije ulaska u ispitivanje, pri čemu u anamnezi nije zabilježen izostanak virološkog odgovora, uz dokumentiranu odsutnost supstitucija u reverznoj transkriptazi koje donose rezistenciju na doravirin, lamivudin i tenofovir (vidjeti dio Rezistencija). Ispitanici su bili randomizirani ili na prelazak na Delstrigo na početku [N=447, skupina s prelaskom bez odgode, engl. *Immediate Switch Group* (ISG)] ili su ostali pri svom početnom režimu do 24. tjedna, nakon čega su prešli na Delstrigo [N=223, skupina s odgođenim prelaskom, engl. *Delayed Switch Group* (DSG)]. Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika bio je 43 godine, 16% bile su žene, a 24% ispitanika nisu bili bijelci.

U ispitivanju DRIVE-SHIFT, prelazak na Delstrigo bez odgode pokazao se neinferiornim u 48. tjednu u usporedbi s nastavkom početnog režima u 24. tjednu, što je procijenjeno prema omjeru ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml. Rezultati liječenja prikazani su u Tablici 5. Prilikom usporedbe u 24. tjednu ispitivanja, primijećeni su dosljedni rezultati u obje liječene skupine.

Tablica 5: Odgovor s obzirom na djelotvornost (Pristup utemeljen na algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava, engl. *Snapshot approach*) u ispitivanju DRIVE-SHIFT

| Ishod | Delstrigo doziranje jedanput na dan ISG 48. tjedan N=447 | Početni režim DSG 24. tjedan N=223 |
|---|--|---|
| HIV-1 RNA < 40 kopija/ml | 90% | 93% |
| ISG-DSG, razlika (95 % CI)* | -3,6% (-8,0%; 0,9%) | |
| Omjer (%) ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml prema primljenom početnom režimu | | |
| Inhibitor proteaze pojačan ritonaviroom ili kobicistatom | 280/316 (89%) | 145/156 (93%) |
| Elvitegravir pojačan kobicistatom | 23/25 (92%) | 11/12 (92%) |
| NNRTI | 98/106 (92%) | 52/55 (95%) |
| Omjer (%) ispitanika s HIV-1 RNA < 40 kopija/ml prema broju CD4⁺ T-stanica od početka ispitivanja (broj stanica/mm³) | | |
| < 200 stanica/mm ³ | 10/13 (77%) | 3/4 (75%) |
| ≥ 200 stanica/mm ³ | 384/426 (90%) | 202/216 (94%) |
| HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml[†] | 3% | 4% |
| Bez viroloških podataka u okviru vremena ispitivanja | 8% | 3% |
| Prekid ispitivanja zbog štetnog događaja ili smrti [‡] | 3% | 0 |
| Prekid ispitivanja zbog drugih uzroka [§] | 4% | 3% |
| Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitanik liječen primjenom lijeka u ispitivanju | 0 | 0 |
| *Interval pouzdanosti od 95% (95% CI) za razliku u liječenju izračunat je koristeći Mantel-Haenszel metodu prilagođenu stratumu. | | |
| [†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje u ispitivanju ili ispitivanje prije 48. tjedna za ISG ili prije 24. tjedna za DSG zbog nedostatke ili gubitka djelotvornosti, te ispitanike koji su imali HIV-1 RNA ≥ 40 kopija/ml u 48. tjednu za ISG okvir i u 24. tjednu za DSG okvir. | | |
| [‡] Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje zbog štetnog događaja (engl. <i>Adverse event</i> , AE) ili smrti, ako je ovakav ishod rezultirao nedostatkom viroloških podataka o liječenju u određenom vremenskom okviru. | | |
| [§] Drugi uzroci uključuju: gubitak praćenja, neusklađenost s liječenjem u ispitivanju, odluku liječnika, odstupanje od protokola, povlačenje ispitanika. | | |
| Početni režim = inhibitor proteaze pojačan ritonaviroom ili kobicistatom (posebno atazanavir, darunavir ili lopinavir), ili elvitegravir pojačan kobicistatom, ili NNRTI (posebno efavirenz, nevirapin ili rilpivirin), svaki primijenjen s dva NRTI-ja. | | |

Prekid liječenja zbog nuspojava

U ispitivanju DRIVE-AHEAD zabilježen je manji udio ispitanika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave do 48. tjedna u skupini liječenoj lijekom Delstrigo (3,0%) u usporedbi s onom koja je primala EFV/FTC/TDF (6,6%).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka DOR/3TC/TDF ocjenjivala se u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom provedenom u pedijatrijskih bolesnika s HIV-1 infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika bio je 15 godina (raspon: 12 – 17 godina), 58% ih je bilo ženskog spola, 78% njih bili su Azijci, a 22% crnci, a medijan broja CD4⁺ T-stanica iznosio je 713 stanica/mm³ (raspon: 84 – 1397). Nakon prelaska na DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) ispitanika koji su postigli virološku supresiju održalo je supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu, a 93% njih (40/43) održalo je supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Delstrigo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1). Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratna primjena jedne tablete doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila zdravim ispitanicima (N=24) natašte dovela je do usporedivih razina izloženosti doravirinu, lamivudinu i tenofovirusu kao i primjena zasebnih tableta doravirina (100 mg) plus lamivudina (300 mg) plus tenofoviridizoproksila (245 mg). Primjena jedne tablete lijeka Delstrigo uz obrok s visokim udjelom masti u zdravih ispitanika povećala je C₂₄ doravirina za 26%, dok na AUC i C_{max} nije značajno utjecala. C_{max} lamivudina se uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjio za 19%, dok se AUC nije značajno promijenio. C_{max} tenofovira se uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjio za 12%, dok se AUC povećao za 27%. Te razlike u farmakokinetici nisu klinički značajne.

Doravirin

Farmakokinetika doravirina ispitivala se u zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom. Farmakokinetika doravirina slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV-1 infekcijom. Stanje dinamičke ravnoteže obično se postiglo do 2. dana primjene jedanput na dan, uz omjere kumulacije od 1,2 do 1,4 za AUC₀₋₂₄, C_{max} i C₂₄. U nastavku se navode podaci temeljeni na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi farmakokinetike doravirina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 100 mg jedanput na dan u ispitanika s HIV-1 infekcijom.

| Parametar GM (% CV) | AUC ₀₋₂₄ µg•h/ml | C _{max} µg/ml | C ₂₄ µg/ml |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Doravirin 100 mg jedanput na dan | 16,1 (29) | 0,962 (19) | 0,396 (63) |

GM (engl. *Geometric mean*): geometrijska srednja vrijednost, % CV (engl. *Geometric coefficient of variation*): geometrijski koeficijent varijacije

Apsorpcija

Vršne koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene postižu se 2 sata nakon primjene. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost doravirina iznosi približno 64% za tabletu od 100 mg.

Distribucija

Na temelju primjene intravenske mikrodoze utvrđeno je da volumen distribucije doravirina iznosi 60,5 l. Vezivanje doravirina za proteine u plazmi iznosi približno 76%.

Biotransformacija

Prema podacima *in vitro*, doravirin se primarno metabolizira putem enzima CYP3A.

Eliminacija

Doravirin

Doravirin ima terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) od približno 15 sati. Doravirin se primarno eliminira oksidacijskim metabolizmom u kojem posreduje CYP3A4. Izlučivanje lijeka kroz žuč u nepromijenjenu obliku može pridonijeti eliminaciji doravirina, no ne očekuje se da će taj put eliminacije biti značajan. Izlučivanje nepromijenjenog lijeka kroz mokraću je neznatno.

Lamivudin

Lamivudin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira i opsežno distribuira. Nakon višestrukih doza lamivudina od 300 mg primijenjenih peroralno jedanput na dan tijekom 7 dana u 60 zdravih ispitanika, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max,ss}$) iznosio je $2,04 \pm 0,54 \mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost \pm standardno odstupanje) dok je 24-satni AUC u stanju dinamičke ravnoteže ($AUC_{24,ss}$) iznosio $8,87 \pm 1,83 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Lamivudin se u maloj mjeri vezuje za proteine u plazmi. Približno 71% intravenski primijenjene doze lamivudina pronalazi se u obliku nepromijenjena lijeka u mokraći. Metabolizam lamivudina sporedni je put eliminacije. Jedini poznati metabolit u ljudi je trans-sulfoksidni metabolit (približno 5% peroralne doze nakon 12 sati). U većini ispitivanja jednokratne doze provedenih u ispitanika s HIV-1 infekcijom ili zdravih ispitanika kojima su se uzorci seruma uzimali tijekom 24 sata nakon primjene, opažena srednja vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) kretala se između 5 i 7 sati. Ukupni klirens u ispitanika s HIV-1 infekcijom iznosio je $398,5 \pm 69,1 \text{ ml/min}$ (srednja vrijednost \pm standardno odstupanje).

Tenofovirdizoproksil

Nakon peroralne primjene jednokratne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg natašte u ispitanika s HIV-1 infekcijom, C_{max} je postignut za sat vremena. C_{max} je iznosio $0,30 \pm 0,09 \mu\text{g/ml}$, a AUC $2,29 \pm 0,69 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila nakon peroralne primjene iznosi približno 25%. Manje od 0,7% tenofovira vezuje se za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u rasponu od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$. Približno 70 - 80% intravenski primijenjene doze tenofovira pronalazi se u obliku nepromijenjena lijeka u mokraći unutar 72 sata od primjene. Tenofovir se eliminira kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije, uz bubrežni klirens od $243,5 \pm 33,3 \text{ ml/min}$ (srednja vrijednost \pm standardno odstupanje) u odraslih osoba kojima je CrCl veći od 80 ml/min. Terminalni poluvijek tenofovira nakon peroralne primjene iznosi približno 12 - 18 sati. U ispitivanjima *in vitro* utvrđeno je da ni tenofovirdizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za enzime CYP450.

Oštećenje funkcije bubrega

Doravirin

Doravirin se u maloj mjeri izlučuje kroz bubrege. U ispitivanju u kojem se 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uspoređivalo s 8 ispitanika bez oštećenja funkcije bubrega izloženost doravirinu nakon primjene jednokratne doze bila je 31% veća u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je uključivala ispitanike kojima je klirens kreatinina (CrCl) bio između 17 i 317 ml/min, funkcija bubrega nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku doravirina. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Lamivudin

Ispitivanja lamivudina pokazuju da su koncentracije u plazmi (AUC) povišene u bolesnika s poremećajem rada bubrega, zbog smanjenog klirensa. S obzirom na podatke o lamivudinu, ne preporučuje se primjena lijeka Delstrigo u bolesnika kojima je CrCl < 50 ml/min.

Tenofovirdizoproksil

Farmakokinetički parametri tenofovira određivali su se nakon primjene jednokratne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg u 40 odraslih ispitanika bez HIV infekcije koji su imali različite stupnjeve oštećenja funkcije bubrega definiranog prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega: CrCl > 80 ml/min; blago oštećenje: CrCl = 50 – 79 ml/min; umjereni oštećenje:

CrCl = 30 – 49 ml/min; teško oštećenje: CrCl = 10 – 29 ml/min). U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, srednja vrijednost (% CV) izloženosti tenofovirusu porasla je s 2185 (12%) ng•h/ml u ispitanika kojima je CrCl iznosio > 80 ml/min na 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml i 15 985 (45%) ng•h/ml u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika tenofovira nije se ispitala u odraslih ispitanika kojima je CrCl < 10 ml/min i koji nisu na hemodijalizi niti u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti liječenih peritonejskom dijalizom ili nekom drugom vrstom dijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Doravirin

Doravirin se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitivanju u kojem se 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (svrstanih u kategoriju „Child-Pugh stadij B” prvenstveno zbog povišenih rezultata za encefalopatiju i ascites) uspoređivalo s 8 ispitanika bez oštećenja funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Lamivudin

Farmakokinetičke značajke lamivudina određivale su se u ispitanika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Smanjenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetičke parametre. Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost lamivudina u prisutnosti dekompenzirane bolesti jetre.

Tenofovirdizoproksil

Farmakokinetika tenofovira nakon doze tenofovirdizoproksila od 245 mg ispitala se u ispitanika koji nisu zaraženi HIV-om i imaju umjereno do teško oštećenje funkcije jetre. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofovira između ispitanika koji imaju i ispitanika koji nemaju oštećenje funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Srednje vrijednosti izloženosti doravirinu u 54 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg liječenih doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/tenofovirdizoproksilom u sklopu ispitivanja IMPAACT 2014 (Protokol 027) bile su slične onima u odraslih bolesnika nakon primjene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila. Izloženosti lamivudinu i tenofovirusu u pedijatrijskih ispitanika nakon primjene doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila bile su slične onima u odraslih nakon primjene lamivudina i tenofovirdizoproksila (Tablica 6).

Tablica 6: Farmakokinetika doravirina, lamivudina i tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila u pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg

| Parametar* | 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) |
| *Izražen kao geometrijska srednja vrijednost (% CV: geometrijski koeficijent varijacije) [†] Iz populacijske farmakokinetičke analize (n = 54) [‡] Iz intenzivne farmakokinetičke analize (n = 10) Kratice: AUC = područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme; C _{max} = maksimalna koncentracija; C ₂₄ = koncentracija nakon 24 sata | | | |

Starije osobe

Iako je u ispitivanje faze 1 i populacijsku farmakokinetičku analizu bio uključen ograničen broj ispitanika u dobi od 65 ili više godina (n=36), nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitanika u dobi od najmanje 65 godina u usporedbi s onima mlađima od 65 godina. Farmakokinetika lamivudina i tenofovira nije se ocjenjivala u ispitanika starijih od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Spol

Nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina, lamivudina i tenofovira između muškaraca i žena.

Rasa

Doravirin

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka o primjeni doravirina u zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina s obzirom na rasu.

Lamivudin

Nema značajnih ni klinički značajnih razlika u farmakokinetici lamivudina s obzirom na rasu.

Tenofovirdizoproksil

Nije bilo dovoljno pripadnika drugih rasnih i etničkih skupina osim bijelaca da bi se adekvatno odredile moguće farmakokinetičke razlike između tih populacija nakon primjene tenofovirdizoproksila.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Doravirin

Ispitivanja učinaka peroralno primijenjenog doravirina na reprodukciju provedena su na štakorima i kunićima pri razinama izloženosti približno 9 puta (štakori) i 8 puta (kunići) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude, bez učinaka na embriofetalni razvoj (štakori i kunići) ili prenatalni/postnatalni razvoj (štakori). Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora i kunića pokazala su da se doravirin prenosi na plod kroz posteljicu i postiže koncentracije u plazmi ploda koje iznose do 40% (kunići) odnosno 52% (štakori) koncentracija zabilježenih u skotnih ženki 20. dana gestacije.

Doravirin se nakon peroralne primjene izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji, a koncentracije u mlijeku bile su približno 1,5 puta veće od koncentracija u plazmi skotne ženke.

Lamivudin

Lamivudin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama, ali bilo je pokazatelja porasta stope rane smrti zametaka u kunića pri relativno niskim razinama sistemske izloženosti, usporedivima s onima koje se postižu u ljudi. Sličan učinak nije zapažen u štakora čak ni pri vrlo visokim razinama sistemske izloženosti.

Tenofovirdizoproksil

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, skotnost ni fetalne parametre. Međutim, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks vijabilnosti i tjelesnu težinu mladunčadi u ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su bile toksične za skotnu ženku.

Kancerogeneza

Doravirin

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti peroralno primijenjenog doravirina na miševima i štakorima nisu pokazala dokaze kancerogenog potencijala pri procijenjenim razinama izloženosti do 6 puta (miševi) i 7 puta (štakori) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude.

Lamivudin

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti lamivudina na miševima i štakorima nisu pokazala dokaze kancerogenog potencijala pri razinama izloženosti do 12 puta (miševi) odnosno 57 puta (štakori) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude.

Tenofovirdizoproksil

Ispitivanja kancerogenosti nakon peroralne primjene provedena na štakorima i miševima pokazala su samo nisku incidenciju tumora dvanaesnika pri ekstremno visokim dozama u miševa. Nije vjerojatno da su ti tumori relevantni za ljude.

Mutageneza

Doravirin

Doravirin nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*.

Lamivudin

Lamivudin je bio mutagen u testu na stanicama mišjeg limfoma L5178Y i klastogen u citogenetskom testu na kulturi humanih limfocita. Lamivudin nije bio mutagen u testu mikrobne mutagenosti, testu stanične transformacije *in vitro*, mikronukleusnom testu na štakorima, citogenetskom testu na koštanoj srži štakora, kao ni u testu neplanirane sinteze DNA u jetri štakora.

Tenofovirdizoproksil

Tenofovirdizoproksil bio je mutagen u testu na mišjem limfomu *in vitro* te negativan u testu bakterijske mutagenosti (Amesov test) *in vitro*. U mišjem mikronukleusnom testu *in vivo* tenofovirdizoproksil je bio negativan kada je primijenjen mužjacima miševa.

Poremećaj plodnosti

Doravirin

Nije bilo učinaka na plodnost, sposobnost parenja ni rani razvoj zametka kada se doravirin primjenjivao štakorima u dozama pri kojima su postignute razine izloženosti do 7 puta veće od onih koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude.

Lamivudin

Lamivudin nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora.

Tenofovirdizoproksil

Ispitivanja toksičnih učinaka na plodnost štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, skotnost ni fetalne parametre.

Toksičnost ponovljenih doza

Doravirin

Primjena doravirina u ispitivanjima toksičnosti na životinjama nije bila povezana s toksičnošću.

Lamivudin

Primjena visokih doza lamivudina u ispitivanjima toksičnosti na životinjama nije bila povezana s toksičnošću nijednog važnog organa. Pri najvišim primijenjenim dozama opaženi su manji učinci na pokazatelje funkcije jetre i bubrega, uz povremena smanjenja mase jetre. Opaženi klinički značajni učinci bili su smanjenje broja eritrocita i neutropenija.

Tenofovirdizoproksil

Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti većima ili jednakima kliničkim razinama izloženosti koji bi mogli biti značajni za kliničku primjenu uključivali su promjene na bubrezima i kostima te sniženje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (u majmuna) i smanjena mineralna gustoća kosti (u štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti nastupila je pri izloženosti ≥ 5 puta većoj od izloženosti u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim razinama izloženosti nakon supkutane primjene (izloženost ≥ 40 puta veća od one koja se postiže u bolesnika). Nalazi dobiveni u ispitivanjima na štakorima i majmunima ukazali su na smanjenje apsorpcije fosfata u crijevima povezano s primjenom djelatne tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje BMD-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena (E468)
hipromeloza acetat sukcinat
magnezijev stearat (E470b)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

karnauba vosak (E903)
hipromeloza (E464)
željezov oksid, žuti (E172)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj boci, a bocu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- 1 boca s 30 filmom obloženih tableta.
- 90 filmom obloženih tableta (3 boce s 30 filmom obloženih tableta)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obložene tablete
doravirin/lamivudin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina i 245 mg tenofovirdizoproksila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Delstrigo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obložene tablete
doravirin/lamivudin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina i 245 mg tenofovirdizoprosila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1333/001

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmom obložene tablete doravirin / lamivudin / tenofovir dizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Delstrigo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Delstrigo
3. Kako uzimati Delstrigo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Delstrigo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Delstrigo i za što se koristi

Što je Delstrigo

Delstrigo se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiretrovirusni lijekovi”.

Delstrigo sadrži sljedeće djelatne tvari:

- doravirin – nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI)
- lamivudin – nukleozidni analog, inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- tenofovir dizoproksil – nukleozidni analog, inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)

Za što se Delstrigo koristi

Delstrigo se koristi za liječenje HIV infekcije u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg. HIV je virus koji uzrokuje AIDS (sindrom stečene imunodeficijencije). Ne smijete uzimati Delstrigo ako Vam je liječnik rekao da je virus koji kod Vas uzrokuje infekciju otporan na bilo koji od pojedinačnih lijekova sadržanih u lijeku Delstrigo.

Kako Delstrigo djeluje

Delstrigo sprječava HIV da stvori nove kopije virusa u tijelu. Na taj način:

- smanjuje količinu HIV-a u krvi (što se naziva „virusnim opterećenjem”)
- povećava broj bijelih krvnih stanica naziva „CD4⁺ T stanice”. To može ojačati Vaš imunosni sustav te tako smanjiti rizik od prijevremene smrti ili razvoja infekcija zbog oslabljenog imunosnog sustava.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Delstrigo

Nemojte uzimati Delstrigo

- ako ste alergični na doravirin, lamivudin ili tenofoviridizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za napadaje)
 - rifampicin, rifapentin (lijekovi za tuberkulozu)
 - gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe) ili lijekove koji je sadrže
 - mitotan (lijek za liječenje raka)
 - enzalutamid (lijek za liječenje raka prostate)
 - lumakaftor (lijek za liječenje cistične fibroze).

Nemojte uzimati Delstrigo ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete Delstrigo. Pogledajte i popis u odlomku „Drugi lijekovi i Delstrigo”.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Delstrigo.

Teške kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije povezane s liječenjem lijekom Delstrigo, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu. Prestanite uzimati Delstrigo i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji simptom povezan s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama, opisanima u dijelu 4.

Pogoršanje infekcije hepatitisa B

Ako ste zaraženi i HIV-om i virusom hepatitisa B, može doći do pogoršanja hepatitisa B ako prestanete uzimati Delstrigo. Možda ćete morati odlaziti na krvne pretrage tijekom nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte o svojoj terapiji za hepatitis B sa svojim liječnikom.

Razvoj ili pogoršanje tegoba s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega

To se može dogoditi u nekih osoba koje uzimaju Delstrigo. Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage kako bi provjerio rad Vaših bubrega prije i tijekom liječenja lijekom Delstrigo.

Tegobe s kostima

Mogu se javiti u nekih osoba koje uzimaju Delstrigo. Obavijestite svog liječnika ako imate osteoporozu, ako ste u prošlosti imali prijelom kostiju ili ako imate tegobe s kostima. Tegobe s kostima (koje se očituju kao bol u kostima koja je ustrajna ili se pogoršava i koje ponekad mogu dovesti do prijeloma) mogu se javiti i zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Obavijestite svog liječnika ako dođe do pojave boli u kostima ili prijeloma.

Tenofoviridizoproksil može uzrokovati i gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak kosti opažen je u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali tenofoviridizoproksil u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

Općenito, učinci tenofoviridizoprosila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma u odraslih i pedijatrijskih bolesnika nisu pouzdano utvrđeni.

Sindrom imunološke reaktivacije

Može se javiti kada počnete uzimati bilo koji lijek za liječenje infekcije HIV-om, uključujući Delstrigo. Vaš imunosni sustav može ojačati i početi se boriti protiv infekcija koje su dugo vremena bile prikrivene u Vašem tijelu. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji novi simptom nakon što počnete uzimati lijek za liječenje infekcije HIV-om.

Autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunosti sustav napada zdravo tkivo u tijelu) mogu se javiti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg. Primjena lijeka Delstrigo u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Delstrigo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Delstrigo, baš kao što i Delstrigo može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

Postoje određeni lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Delstrigo. Pogledajte popis u odlomku „Nemojte uzimati Delstrigo”.

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati sljedeće lijekove dok uzimate lijek Delstrigo, jer će liječnik možda morati promijeniti dozu Vaših lijekova:

- bosentan (lijek za liječenje bolesti pluća)
- dabrafenib (lijek za liječenje raka kože)
- lesinurad (lijek za liječenje gihta)
- modafinil (lijek za liječenje prekomjerne pospanosti)
- nafcilin (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija)
- rifabutin (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- etiltelotristat (lijek za liječenje proljeva u osoba s karcinoidnim sindromom)
- tioridazin (lijek za liječenje psihijatrijskih bolesti, kao što je shizofrenija).

Ako Vaš liječnik odluči da trebate uzimati te lijekove zajedno s lijekom Delstrigo, propisat će Vam i jednu tabletu doravirina od 100 mg na dan, koju ćete uzimati približno 12 sati nakon doze lijeka Delstrigo.

Ako uz lijek Delstrigo uzimate sljedeće lijekove, liječnik će Vam možda provjeriti krvnu sliku ili pratiti Vaše stanje zbog razvoja mogućih nuspojava:

- ledipasvir/sofosbuvir (lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- sirolimus (lijek koji se koristi za kontroliranje odgovora imunostnog sustava nakon presađivanja)
- sofosbuvir/velpatasvir (lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- takrolimus (lijek koji se koristi za kontroliranje odgovora imunostnog sustava nakon presađivanja)
- lijekove (obično tekućine) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (kao što su ksilitol, manitol, laktitol ili maltitol, ako se uzimaju redovito).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i koristima uzimanja lijeka Delstrigo. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Delstrigo tijekom trudnoće. Naime, nije se ispitala njegova primjena tijekom trudnoće i nije poznato hoće li Delstrigo naškoditi Vašem djetetu dok ste trudni.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite oprezni dok upravljate vozilom, vozite bicikl ili radite sa strojevima ako osjećate umor, omaglicu ili pospanost nakon uzimanja ovog lijeka.

Delstrigo tablete sadrže laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite laktozu, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Delstrigo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Delstrigo je cjelovit režim za liječenje HIV infekcije, koji se uzima u obliku jedne tablete.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena je doza 1 tableta jedanput na dan.

Ako uzimate određene lijekove, Vaš će liječnik možda morati promijeniti količinu doravirina koju uzimate. Za popis lijekova pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Delstrigo”.

Uzimanje lijeka

- Tableta se mora progutati cijela (ne smije se drobiti niti žvakati).
- Ovaj se lijek može uzimati s hranom ili između obroka.

Ako uzmete više lijeka Delstrigo nego što ste trebali

Nemojte uzeti više od preporučene doze. Ako slučajno uzmete više, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Delstrigo

- Važno je da ne propustate ili preskačete doze lijeka Delstrigo.
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću predviđenu dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvije doze lijeka Delstrigo istovremeno kako biste nadoknadili propuštenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Delstrigo

Nemojte dopustiti da Vam ponestane lijeka Delstrigo. Preuzmite novo pakiranje ili se obratite svom liječniku prije nego što potrošite sve tablete lijeka Delstrigo.

Ako prestanete uzimati Delstrigo, liječnik će morati često provjeravati Vaše zdravstveno stanje i redovito provoditi krvne pretrage tijekom nekoliko mjeseci kako bi kontrolirao Vašu HIV infekciju. Ako ste uz HIV zaraženi i virusom hepatitisa B, osobito je važno da ne prestanete uzimati Delstrigo bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Neki su bolesnici nakon prestanka primjene lamivudina ili tenofoviridizoproksila (dviju od tri djelatne tvari u lijeku Delstrigo) imali nalaze krvnih pretraga ili simptome koji ukazuju na pogoršanje hepatitisa. Ako prestanete uzimati Delstrigo, liječnik će Vam možda preporučiti da nastavite primjenjivati terapiju za hepatitis B. Možda ćete trebati krvne pretrage kako biste provjerili rad jetre tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. U nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekinuti liječenje jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma prestanite uzimati Delstrigo i odmah potražite medicinsku pomoć: crvenkaste neizdignute kožne promjene na području trupa, nalik meti ili okruglog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Pojavi ovih ozbiljnih kožnih osipa mogu prethoditi vrućica i simptomi sličnih gripu (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza). Učestalost ovih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Ostale nuspojave koje se mogu javiti

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- neuobičajeni snovi, poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja, omaglica, pospanost
- kašalj, nosni simptomi
- mučnina, proljev, bol u truhu, povraćanje, vjetrovi (flatulencija)
- gubitak kose, osip
- mišićni simptomi (bol, ukočenost)
- gubitak koštane mase
- umor, vrućica.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- povišene vrijednosti enzima jetre (ALT)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- noćne more, depresija, tjeskoba, razdražljivost, smetenost, razmišljanje o samoubojstvu
- poteškoće s koncentracijom, poteškoće s pamćenjem, trnci u šakama i stopalima, ukočeni mišići, loša kvaliteta sna
- povišen krvni tlak
- zatvor, nelagoda u truhu, natečen ili nadut truh (distenzija abdomena), probavne smetnje, mekane stolice, grčevi u truhu, učestalo pražnjenje crijeva, upala gušterače (pankreatitis) (uzrokuje bol u truhu, povraćanje)
- svrbež
- bol u zglobovima, oštećenje mišićnog tkiva, slabost u mišićima
- slabost, opće loše osjećanje.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- smanjen broj bijelih krvnih stanica u krvi (neutropenija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica u krvi (anemija)
- smanjen broj krvnih pločica u krvi (može povećati sklonost krvarenju)
- snižene razine fosfata
- snižene razine kalija u krvi
- povišene razine kreatinina u krvi
- povišene vrijednosti enzima jetre (AST)
- povišene vrijednosti lipaze
- povišene vrijednosti amilaze
- snižene vrijednosti hemoglobina.

Bol u mišićima, mišićna slabost i snižene razine kalija ili fosfata u krvi mogu se javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba:

- agresivnost, halucinacije, poteškoće s prilagođavanjem promjenama, promjene raspoloženja, hodanje u snu
- otežano disanje, povećani krajnici
- osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva

- povećana jetra ili masna jetra, žuta koža ili oči, bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana upalom jetre
- upala kože zbog alergije, crvenilo obraza, nosa, brade ili čela, kvržice ili prištići na licu, oticanje lica, usana, jezika ili grla
- mišićna slabost, slabljenje kostiju (koje je praćeno bolovima u kostima i ponekad dovodi do prijeloma)
- oštećenje bubrega, bubrežni kamenci, zatajenje bubrega, oštećenje bubrežnih kanalića, ozljeda bubrega, izmokranje velikih količina tekućine i osjećaj žeđi
- bol u prsnom košu, osjećaj hladnoće, bol, žeđ.

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- snižene razine magnezija
- laktacidozu (višak mliječne kiseline u krvi)
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba:

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- nesposobnost koštane srži da proizvede nove crvene krvne stanice (izolirana aplazija crvenih krvnih stanica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Delstrigo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP”.
- Boca sadrži sredstvo za sušenje, koje tablete štiti od vlage. U boci se može nalaziti više od jednog pakiranja sredstva za sušenje. Ostavite sredstvo za sušenje u boci i nemojte ga baciti dok ne potrošite sav lijek.
- Bocu čuvajte čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Delstrigo sadrži

- Djelatne tvari su 100 mg doravirina, 300 mg lamivudina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalična celuloza (E460), bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551) i natrijev stearilfumarat. Tablete su obložene film ovojnicom koja sadrži sljedeće sastojke: karnauba vosak (E903), hipromelozu (E464), žuti željezov oksid (E172), laktozu hidrat, titanijev dioksid (E171) i triacetin (E1518).

Kako Delstrigo izgleda i sadržaj pakiranja

Delstrigo je žuta, ovalna filmom obložena tableta s utisnutim logotipom proizvođača i oznakom „776” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- 1 boca s 30 filmom obloženih tableta
- 90 filmom obloženih tableta (3 boce s 30 filmom obloženih tableta).

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.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@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.