

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține doravirină 100 mg, lamivudină (3TC) 300 mg și tenofovir disoproxil 245 mg, sub formă de fumarat de tenofovir disoproxil (TDF).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 8,6 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat cu formă ovală, de culoare galbenă, cu dimensiunile de 21,59 mm x 11,3 mm, marcat cu sigla companiei și 776 pe una dintre fețe, cealaltă față fiind netedă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Delstrigo este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți, fără dovezi de rezistență în antecedente sau în prezent la substanțele din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT; *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIs)), lamivudină sau tenofovir (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Delstrigo este, de asemenea, indicat pentru tratamentul infecției cu virusul HIV-1 la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg, fără dovezi de rezistență în antecedente sau în prezent la substanțele din clasa INNRT, lamivudină sau tenofovir și care au manifestat toxicitate care împiedică utilizarea altor scheme de tratament care nu conțin tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de Delstrigo este un comprimat de 100/300/245 mg administrat oral o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Ajustarea dozei

În cazul administrării concomitente a Delstrigo cu rifabutină, doza de doravirină trebuie crescută până la 100 mg de două ori pe zi. Acest lucru este obținut prin administrarea unui comprimat de doravirină de 100 mg (comprimat care conține doar doravirină), la interval de aproximativ 12 ore de la administrarea dozei de Delstrigo (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a doravirinei cu alți inductori enzimatici moderați ai CYP3A nu a fost evaluată, dar este anticipată scăderea concentrațiilor plasmatice de doravirină. Dacă administrarea

concomitentă cu alți inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazină, nafcillină, modafinil, etiltelotristat) nu poate fi evitată, trebuie administrat un comprimat de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după administrarea dozei de Delstrigo (vezi pct. 4.5).

Doză omisă

Dacă pacientul omite administrarea unei doze de Delstrigo și au trecut mai puțin de 12 ore de la momentul în care este utilizat în mod obișnuit, pacientul trebuie să ia Delstrigo cât mai curând posibil și apoi să reia schema normală de administrare. Dacă un pacient omite administrarea unei doze de Delstrigo și au trecut mai mult de 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și, în schimb, trebuie să ia următoarea doză la momentul stabilit, conform schemei de administrare. Pacientul nu trebuie să utilizeze două doze concomitent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate cu privire la utilizarea de doravirină, lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi potrivit cărora pacienții vârstnici au nevoie de o doză diferită decât cea pentru pacienții tineri (vezi pct. 5.2). La această grupă de vârstă se recomandă o atenție specială, din cauza modificărilor asociate vârstei, cum este reducerea funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Delstrigo la pacienți cu clearance al creatininei estimat (Cl_{Cr}) ≥ 50 ml/min.

Tratamentul cu Delstrigo nu trebuie început la pacienți cu valoare estimată a $Cl_{Cr} < 50$ ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Tratamentul cu Delstrigo trebuie întrerupt în cazul în care valoarea estimată a Cl_{Cr} scade sub 50 ml/min (vezi pct. 4.4). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă au nevoie de o ajustare a intervalului de valori ale dozelor de lamivudină și tenofovir disoproxil, care nu poate fi obținută prin utilizarea comprimatului care conține o combinație de substanțe active (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh) sau moderată (Clasa B Child-Pugh). Doravirina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh). Nu se cunoaște dacă expunerea la doravirină va crește la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, se recomandă prudență, în cazul în care combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Delstrigo la copii cu vârsta mai mică de 12 ani sau adolescenți cu greutatea corporală mai mică de 35 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Delstrigo trebuie administrat oral, o dată pe zi, cu sau fără alimente și comprimatul trebuie înghițit întreg (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori enzimatici puternici ai citocromului P450 CYP3A este contraindicată, deoarece se anticipează scăderi semnificative ale concentrațiilor

plasmatică ale doravirinei, ceea ce poate diminua eficacitatea Delstrigo (vezi pct. 4.4 și 4.5). Aceste medicamente includ, dar nu se limitează la următoarele:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- rifampicină, rifapentină
- sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamidă
- lumacaftor

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Substituțiile asociate cu rezistența la INNRT și utilizarea doravirinei

Doravirina nu a fost evaluată la pacienții cu eșec virusologic anterior la oricare alt tratament antiretroviral. Mutațiile asociate cu rezistența la INNRT depistate la control au fost cuprinse în criteriile de excludere utilizate în studiile de fază 2b/3. Nu a fost stabilită o valoare prag pentru reducerea sensibilității la tratament, determinată de diferite substituții asociate cu rezistența la INNRT și care este asociată cu o scădere a eficacității clinice (vezi pct. 5.1). Nu există suficiente dovezi clinice care să justifice utilizarea doravirinei la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă semne de rezistență la substanțele din clasa INNRT.

Exacerbarea acută severă a hepatitei B la pacienți infectați concomitent cu HIV-1 și hepatită cu virus B

Înainte de începerea tratamentului antiretroviral, toți pacienții cu virus HIV-1 trebuie testați pentru a identifica prezența virusului hepatitic B (HVB).

Au fost raportate exacerbări acute severe ale hepatitei B (de exemplu, decompensare și insuficiență hepatică) la pacienți care sunt infectați concomitent cu HIV-1 și VHB și care au întrerupt tratamentul cu lamivudină sau tenofovir disoproxil, două dintre substanțele active din compoziția Delstrigo. Pacienții infectați concomitent cu HIV-1 și HVB trebuie monitorizați atent, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului cu Delstrigo. Dacă este cazul, începerea tratamentului împotriva hepatitei B este justificată, în special la pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, întrucât exacerbarea hepatitei după tratamentul antiretroviral poate duce la decompensare și insuficiență hepatică.

Apariția sau agravarea insuficienței renale

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, incluzând cazuri de insuficiență renală acută și sindrom Fanconi (tubulopatie renală însoțită de hipofosfatemie severă), la utilizarea tenofovir disoproxil, o substanță activă din compoziția Delstrigo.

Trebuie evitată administrarea Delstrigo concomitent sau după utilizarea recentă a medicamentelor nefrotoxice (de exemplu, doze mari sau mai multe antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.5). Au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută după începerea tratamentului cu doze mari sau mai multe AINS la pacienți infectați cu HIV-1 care prezintă factori de risc pentru disfuncția renală și care au părut stabili la administrarea tenofovir disoproxil. Pentru unii pacienți a fost necesară spitalizare și tratament de substituție a funcției renale. Dacă este cazul, la pacienții cu risc de disfuncție renală se recomandă tratament alternativ la AINS.

Durerile osoase care persistă sau se agravează, durerile la nivelul extremităților, fracturile, și/sau durerile musculare sau slăbiciunea musculară pot fi manifestări ale tubulopatiei renale proximale și trebuie să determine o evaluare rapidă a funcției renale la pacienții cu risc.

Înainte de începerea tratamentului și conform indicațiilor clinice precum și în timpul tratamentului cu Delstrigo, se recomandă evaluarea clearance-ului estimat al creatininei la toți pacienții. Înainte de

începerea tratamentului cu Delstrigo, la pacienții cu risc de disfuncție renală, inclusiv la pacienți care anterior au prezentat evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, se recomandă evaluarea clearance-ului estimat al creatininei, a fosforului seric, a glicozuriei, și a proteinuriei, iar în timpul tratamentului cu Delstrigo trebuie luată în considerare și necesitatea unei monitorizări mai frecvente a funcției renale, în funcție de condiția medicală a fiecărui pacient.

Lamivudina și tenofovirul disoproxil sunt eliminate în principal la nivel renal. Tratamentul cu Delstrigo trebuie întrerupt dacă valoarea estimată a Cl_{Cr} scade sub 50 ml/min, întrucât ajustarea intervalului de valori ale dozelor de lamivudină și tenofovir disoproxil nu poate fi obținută prin utilizarea comprimatului care conține o combinație cu doze fixe de substanțe active (vezi pct. 4.2).

Pierderi de masă osoasă și defecte de mineralizare

Densitate minerală osoasă

În studiile clinice la adulți infectați cu HIV-1, administrarea tenofovir disoproxil a fost asociată cu o scădere puțin mai mare a densității minerale osoase (DMO) și cu creșterea markerilor biochimici ai metabolismului osos, sugerând o creștere a turnover-ului osos, față de comparatori. Valorile serice ale hormonului paratiroidian și valorile vitaminei D 1, 25 au fost, de asemenea, mai mari la subiecții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil. În alte studii (prospectiv și transversal), scăderile cele mai pronunțate ale DMO au fost observate la pacienți cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament conținând un inhibitor de protează potențat.

Anomaliile osoase (care duc rareori la apariția fracturilor) pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală.

Efectele modificărilor valorilor DMO și markerilor biochimici asupra sănătății osoase pe termen lung și asupra riscului potențial de fracturi, asociate cu administrarea de tenofovir disoproxil, nu se cunosc. Evaluarea DMO trebuie luată în considerare pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1 care au în antecedente fracturi osoase patologice și alți factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere a masei osoase. Deși efectele administrării de suplimente cu vitamină D și calciu nu au fost studiate, astfel de suplimente ar putea fi benefice în cazul tuturor pacienților. În cazul în care se suspectează anomalii osoase, trebuie efectuat un consult medical corespunzător.

Defecte de mineralizare

Au fost raportate cazuri de osteomalacie, asociate cu tubulopatie renală proximală, manifestată sub formă de dureri osoase sau dureri la nivelul extremităților care pot duce la fracturi, corelate cu administrarea de tenofovir disoproxil. Artralgia și durerile musculare sau slăbiciunea musculară au fost raportate, de asemenea, în cazuri de tubulopatie renală proximală. Hipofosfatemia și osteomalacia secundare tubulopatiei renale proximale trebuie luate în considerare la pacienții cu risc de disfuncție renală cu simptome la nivel osos sau muscular care persistă sau se agravează în timpul administrării de medicamente care conțin tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale

Combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care conțin lamivudină sau cu medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă sau cu adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.5). Combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrată împreună cu doravirină, decât dacă este necesară ajustarea dozei (de exemplu, cu rifabutină)(vezi pct. 4.2 și 4.5).

Utilizarea în asociere cu inductori ai CYP3A

Se recomandă prudență în cazul prescrierii doravirinei concomitent cu medicamente care pot reduce expunerea la doravirină (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Sindromul de reactivare imună

Sindromul de reactivare imună a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tratament antiretroviral asociat. În timpul fazei inițiale a tratamentului antiretroviral asociat, este posibil ca pacienții al căror sistem imunitar răspunde la tratament să dezvolte un răspuns inflamator în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști (cum ar fi infecția cu *Mycobacterium avium*, Citomegalovirus, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* [PCP] sau tuberculoză), care ar putea necesita evaluare și tratament ulterior.

Tulburările autoimune (cum ar fi boala Graves, hepatita autoimună, polimiozita și sindromul Guillain-Barré) au fost, de asemenea, raportate ca manifestându-se în momentul apariției reactivării imune; cu toate acestea, intervalul de timp până la debut este variabil și este posibil ca aceste boli să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Lactoză

Delstrigo conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Delstrigo reprezintă o schemă terapeutică completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1; prin urmare, Delstrigo nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Informații referitoare la interacțiuni posibile cu alte medicamente antiretrovirale nu sunt furnizate.

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Delstrigo conține doravirină, lamivudină și tenofovir disoproxil, prin urmare interacțiunile identificate pentru fiecare substanță activă în parte sunt relevante pentru Delstrigo și sunt prezentate în Tabelul 1.

Efectele altor medicamente asupra doravirinei, lamivudinei și tenofovirului disoproxil

Doravirină

Doravirina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A și se anticipează că medicamentele care induc sau inhibă CYP3A să influențeze clearance-ul doravirinei (vezi pct. 5.2). Combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care acționează ca inductori puternici ai CYP3A, deoarece se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale doravirinei, ceea ce poate diminua eficacitatea combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu rifabutină, inductor moderat al CYP3A, a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale doravirinei (vezi Tabelul 1). În cazul în care Delstrigo este administrat concomitent cu rifabutină, trebuie administrată zilnic o doză de doravirină de 100 mg, la aproximativ 12 ore după administrarea dozei de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu alți inductori moderați ai CYP3A nu a fost evaluată, dar este anticipată scăderea concentrațiilor plasmatice de doravirină. Dacă administrarea concomitentă cu alți inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazină, nafcillină, modafinil, etiltelotristat) nu poate fi evitată, o doză suplimentară de doravirină trebuie administrată la aproximativ 12 ore după administrarea dozei de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A poate să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale doravirinei.

Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care doravirina este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A.

Lamivudină

Deoarece lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, printr-o combinație a filtrării glomerulare și a secreției tubulare active (vezi pct. 5.2), administrarea concomitentă a combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu medicamente care scad funcția renală sau intră în competiție pentru secreția tubulară activă, poate determina creșterea concentrației serice de lamivudină.

Tenofovir disoproxil

Deoarece tenofovir disoproxil este eliminat în principal pe cale renală, printr-o combinație a filtrării glomerulare și a secreției tubulare active (vezi pct. 5.2), administrarea concomitentă a combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu medicamente care scad funcția renală sau intră în competiție pentru secreția tubulară activă prin intermediul OAT1, OAT3 sau MRP4, poate determina creșterea concentrației serice de tenofovir.

Din cauza substanței active tenofovir disoproxil din combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil, trebuie evitată utilizarea concomitentă cu sau după utilizarea recentă a medicamentelor nefrotoxice. Unele exemple includ, dar nu sunt limitate la: aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicozide (de exemplu, gentamicină) și doze mari sau mai multe antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.4).

Efectele doravirinei, lamivudinei și tenofovirusului disoproxil asupra altor medicamente

Doravirină

Este puțin probabil ca administrarea doravirinei în doză de 100 mg o dată pe zi să exercite un efect relevant clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor dependente de proteinele de transport pentru absorbție și/sau eliminare sau care sunt metabolizate de enzimele CYP.

Cu toate acestea, administrarea concomitentă de doravirină și substratul sensibil al CYP3A, midazolam a determinat o scădere de 18% a expunerii la midazolam, sugerând faptul că doravirina este un inductor slab al CYP3A. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de doravirină cu medicamente substraturi sensibile ale CYP3A, care de asemenea au și un indice terapeutic îngust (de exemplu, tacrolimus și sirolimus).

Lamivudină

Lamivudina nu inhibă și nici nu induce enzimele CYP.

Tenofovir

Luând în considerare rezultatele experimentelor *in vitro* și calea de eliminare cunoscută pentru tenofovir, potențialul pentru interacțiuni mediate de CYP între tenofovir și alte medicamente este scăzut.

Tabel cu interacțiuni medicamentoase

Tabelul 1 prezintă interacțiunile medicamentoase recunoscute și alte posibile interacțiuni ale medicamentelor cu fiecare dintre componentele Delstrigo, însă aceste interacțiuni nu sunt exhaustive (creșterea este indicată ca ↑, scăderea este indicată ca ↓, iar absența modificării, ca ↔). Pentru interacțiuni medicamentoase posibile cu tenofovir disoproxil sau lamivudină vezi pct. 4.4 și 5.2.

Tabelul 1: Interacțiuni ale componentelor individuale ale Delstrigo cu alte medicamente

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatică ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Medicamente antiacide		
antiacide (hidroxid de aluminiu și magneziu suspensie orală) (20 ml SD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C _{24ore} 1,03 (0,94; 1,12)	Nu este necesară ajustarea dozei.
pantoprazol (40 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↓ doravirină ASC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C _{24 ore} 0,84 (0,77; 0,92)	Nu este necesară ajustarea dozei.
omeprazol	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei		
lisinopril	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ lisinopril	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antiandrogeni		
enzalutamidă	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (Î 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.
Anticonvulsivante		
carbamazepină oxcarbazepină fenobarbital fenitoină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antidiabetice		
metformin (1 000 mg SD, doravirină 100 mg QD)	↔ metformin ASC 0,94 (0,88; 1) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Nu este necesară ajustarea dozei.
canagliflozină liraglutidă sitagliptină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ canagliflozină ↔ liraglutidă ↔ sitagliptin	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiareice		

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatice ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
etiltelotristat	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Medicamente antigutoase și uricozurice		
lesinurad	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.
Medicamente antimicobacteriene		
rifampicină în doză unică (600 mg SD, doravirină 100 mg SD) Doze repetate de rifampicină (600 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C_{24 ore} 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirină ASC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C_{24 ore} 0,03 (0,02; 0,04) (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
rifapentină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
rifabutină (300 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↓ doravirină ASC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C_{24 ore} 0,32 (0,28; 0,35) (Inducția enzimatică a CYP3A)	În cazul în care combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil este administrată concomitent cu rifabutină, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatică ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Antineoplazice		
mitotan	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antipsihotice		
tioridazină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.
Medicamente antifungice azolice		
ketoconazol (400 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↑ doravirină ASC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24 ore} 2,75 (2,54; 2,98) (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Blocante ale canalelor de calciu		
diltiazem verapamil	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tratament pentru fibroza chistică		
lumacaftor	Interacțiunea cu doravirină sau doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Antagoniștii receptorului endotelinei		
bosentan	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la un interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.
Medicamente antivirale pentru hepatita C		

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmaticice ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirină 100 mg QD)	↑ doravirină ASC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C_{24 ore} 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibiția CYP3A) ↔elbasvir ASC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C_{24 ore} 0,96 (0,89; 1,04) ↔grazoprevir ASC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C_{24 ore} 0,90 (0,83; 0,96)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirină 100 mg SD)	↑ doravirină ASC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24 ore} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ledipasvir ASC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔sofosbuvir ASC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1) ↔GS-331007 ASC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09) Se anticipează: ↑ tenofovir	Pacienții cărora li se administrează concomitent combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu combinația ledipasvir/sofosbuvir trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↑ tenofovir	Pacienții cărora li se administrează concomitent combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu combinația sofosbuvir/velpatasvir trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
sofosbuvir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
daclatasvir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir+/- ritonavir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează. ↑doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A datorată ritonavirului)	Nu este necesară ajustarea dozei.
dasabuvir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatică ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
glecaprevir, pibrentasvir	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↑ doravirină (Inhibiția enzimatică a CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ribavirină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină	Nu este necesară ajustarea dozei.
Suplimente din plante		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Medicamente antivirale anti-HIV		
tenofovir disoproxil (300 mg QD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Nu este necesară ajustarea dozei.
lamivudină + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudină SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirină 100 mg SD)	↔ doravirină ASC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ lamivudină ASC 0,94 (0,88, 1) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ tenofovir ASC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Imunosupresoare		
tacrolimus sirolimus	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ doravirină ↓ tacrolimus, sirolimus (Inducția enzimatică a CYP3A)	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și sirolimus, deoarece s-ar putea să fie necesară ajustarea dozelor acestor medicamente.
Inhibitori de kinază		
dabrafenib	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de 100 mg zilnic, la un interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Diverse		
soluție de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudină	Doză unică de soluție orală de lamivudină 300 mg lamivudină ASC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Aunci când este cazul, se recomandă evitarea administrării concomitente cronice a combinației de doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcoolii cu acțiune osmotică (de exemplu, xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se va lua în considerare monitorizarea frecventă pentru încărcătura virală de HIV-1.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (În 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Analgice opioide		
metadonă (20-200 mg QD doză individualizată, doravirină 100 mg QD)	↓ doravirină ASC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C_{24 ore} 0,80 (0,63; 1,03) ↔ D-metadonă ASC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C_{24 ore} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ L-metadonă ASC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24 ore} 0,97 (0,86; 1,10)	Nu este necesară ajustarea dozei.
buprenorfină naloxonă	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ buprenorfină ↔ naloxonă	Nu este necesară ajustarea dozei.
Contraceptive orale		
0,03 mg etinil estradiol/0,15 mg levonorgestrel SD, doravirină 100 mg QD	↔ etinil estradiol ASC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel ASC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nu este necesară ajustarea dozei.
norgestimat/etinil estradiol	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ norgestimat/ etinil estradiol	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra raportului dintre mediile geometrice ale valorilor plasmatiche ale medicamentelor (Î 90 %)*	Recomandare privind administrarea concomitentă cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil
Psihostimulante		
modafinil	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↓ doravirină (Inducția enzimatică a CYP3A)	Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie administrată o doză de doravirină de aproximativ 100 mg zilnic, la un interval de aproximativ 12 ore după doza de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil.
Sedative/Hipnotice		
midazolam (2 mg SD, doravirină 120 mg QD)	↓ midazolam ASC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nu este necesară ajustarea dozei,
Statine		
atorvastatină (20 mg SD, doravirină 100 mg QD)	↔ atorvastatină ASC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nu este necesară ajustarea dozei.
rosuvastatină simvastatină	Interacțiunea cu doravirină sau cu combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată. Se anticipează: ↔ rosuvastatină ↔ simvastatină	Nu este necesară ajustarea dozei.
↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare Î = Interval de încredere; SD = Single Dose (doză unică); QD = <i>Quaque die</i> (o dată pe zi); BID = <i>Bis in die</i> (de două ori pe zi) *ASC_{0-∞} pentru doză unică, ASC₀₋₂₄ pentru administrare o dată pe zi.		

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea doravirinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Numeroase date obținute de la femeile gravide (mai mult de 3 000 rezultate din primul trimestru) cărora li s-a administrat substanța activă lamivudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale nu indică niciun risc malformativ. Un număr moderat de date obținute de la femeile gravide (între 300-1 000 rezultate din sarcină) nu au indicat prezența malformațiilor sau a toxicității fetale sau neonatale asociate cu administrarea de tenofovir disoproxil.

Registru privind sarcinile expuse la medicamente antiretrovirale

În scopul de a monitoriza rezultatele materno-fetale la paciențele expuse la medicamente antiretrovirale în timpul sarcinii, a fost instituit un Registru privind sarcinile expuse la medicamente antiretrovirale. Medicii sunt încurajați să înscrie paciențele în acest registru.

Studiile cu doravirină efectuate la animale nu indică efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Studiile cu tenofovir disoproxil efectuate la animale nu indică efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte ale tenofovir disoproxil asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Studiile cu lamivudină au arătat o creștere a numărului de decese în etapele inițiale ale dezvoltării embrionare la iepuri, dar nu și la șobolani (vezi pct. 5.3). Transferul placentar al lamivudinei nu a fost observat la om. Lamivudina poate inhiba replicarea celulară a ADN-lui (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor descoperiri.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Delstrigo în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă doravirina se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice obținute la animale au evidențiat excreția doravirinei în lapte (vezi pct. 5.3).

Lamivudina a fost identificată la nou-născuții/sugarii alăptați de femei aflate sub tratament. Ținând cont de rezultatele de la mai mult de 200 perechi mama/copil tratate pentru infecția cu HIV, concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați ale căror mame utilizează tratament pentru infecția cu HIV sunt foarte scăzute (< 4% din concentrațiile serice ale mamei) și scad progresiv la valori nedetectabile atunci când sugarii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu există date disponibile privind siguranța lamivudinei atunci când este administrată la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

Tenofovir se excretă în laptele uman. Informațiile privind efectele tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor sunt insuficiente.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date privind efectele Delstrigo asupra fertilității. Studiile la animale nu indică efectele dăunătoare ale doravirinei, lamivudinei sau ale tenofovir disoproxil asupra fertilității, la valori ale expunerii mai mari decât expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Delstrigo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că au fost raportate oboseală, amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu Delstrigo (vezi pct. 4.8). Acest aspect trebuie avut în vedere la evaluarea capacității unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 3 cu doravirină plus 2 inhibitori analogi nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost greață (4 %) și cefalee (3 %).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu administrarea doravirinei plus 2 INRT din studiile clinice de fază 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT și DRIVE AHEAD) sunt enumerate mai jos clasificate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) sau foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse asociate cu administrarea combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil

Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Rare	erupție cutanată tranzitorie pustulară
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	neutropenie*, anemie*, trombocitopenie*
Foarte rare	aplazie pură a liniei eritrocitare*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	hipofosfatemie, hipokaliemie*
Rare	hipomagneziemie, acidoză lactică*
Tulburări psihice	
Frecvente	vise anormale, insomnie ¹
Mai puțin frecvente	coșmaruri, depresie ² , anxietate ³ , iritabilitate, stare confuzională, ideatie suicidară
Rare	agresivitate, halucinații, tulburări de adaptare, modificări de dispoziție, somnambulism
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee, amețeli, somnolență
Mai puțin frecvente	tulburări de atenție, tulburări de memorie, parestizie, hipertonie, somn precar
Foarte rare	neuropatie periferică (sau parestezii*)
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	tuse*, simptome nazale*
Rare	dispnee, hipertrofie amigdaliană
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente	greață, diaree, dureri abdominale ⁴ , vărsături, flatulență
Mai puțin frecvente	constipație, disconfort abdominal ⁵ , distensie abdominală, dispepsie, scaune moi ⁶ , tulburare a motilității gastrointestinale ⁷ , pancreatită*
Rare	tenesme rectale
Tulburări hepatobiliare	
Rare	steatoză hepatică*, hepatită*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	alopecie*, erupție cutanată tranzitorie ⁸
Mai puțin frecvente	prurit
Rare	dermatită alergică, cuperoză, angioedem*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	tulburări musculare*
Mai puțin frecvente	mialgie, artralgie, rabdomioliză* [†] , slăbiciune musculară* [†]
Rare	dureri musculo-scheletice, osteomalacie (manifestată sub formă de dureri musculare și care rareori contribuie la apariția fracturilor)*, miopatie*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	valori crescute ale creatininemiei*, tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi)*
Rare	afecțiuni renale acute, tulburări renale, calculi renali, nefrolitiază, insuficiență renală acută*, insuficiență renală*, necroză tubulară acută*,

Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Rare	erupție cutanată tranzitorie pustulară
	nefrită (inclusiv nefrită acută interstițială)*, diabet insipid nefrogen*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	fatigabilitate, febră*
Mai puțin frecvente	astenie, stare generală de rău
Rare	dureri toracice, frisoane, dureri, sete
Investigații diagnostice	
Frecvente	valori serice crescute ale alaninaminotransferazei ⁹
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale lipazemiei, valori crescute ale amilazemiei, valori scăzute ale hemoglobinei
Rare	valori sanguine crescute ale creatinfosfokinazei
*Această reacție adversă nu a fost identificată ca o reacție adversă asociată cu doravirina în studiile clinice de fază 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), dar este inclusă în acest tabel ca o reacție adversă ținând cont de Rezumatul caracteristicilor produsului pentru 3TC și/sau TDF. Se utilizează categoriile de frecvență cele mai mari raportate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru 3TC sau TDF. [†]Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. În absența acestei afecțiuni, nu se consideră că există o relație de cauzalitate cu administrarea de tenofovir disoproxil. ¹insomnia include: insomnie, insomnie inițială și tulburări ale somnului. ²depresia include: depresie, stare depresivă, depresie majoră și tulburare depresivă cronică. ³anxietatea include: anxietate și tulburare anxioasă generalizată. ⁴durerile abdominale includ: dureri abdominale și dureri în cadranul abdominal superior. ⁵disconfortul abdominal include: disconfort abdominal și disconfort epigastric. ⁶scaunele moi includ: scaune moi și materii fecale anormale. ⁷tulburarea motilității gastrointestinale include: tulburarea motilității gastrointestinale și tranzit intestinal accelerat. ⁸erupția cutanată tranzitorie include: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și urticarie. ⁹valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei includ: valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și afectare hepatocelulară.	

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale determinate de germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică cu tenofovir disoproxil administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum sunt pacienți cu boală hepatică decompensată sau pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente cunoscute a produce acidoză lactică prezintă un risc crescut de a manifesta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv evoluție letală.

Copii și adolescenți

Siguranța combinației doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil a fost evaluată la 45 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1, cu supresie virusologică sau netratați anterior, cu vârsta de 12 până la

mai puțin de 18 ani, până la săptămâna 48, într-un studiu clinic deschis (IMPAACT 2014 (Protocol 027)). Profilul de siguranță la subiecții adolescenți a fost similar celui observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doravirină

Nu sunt disponibile informații privind simptomele și semnele acute posibile de supradozaj cu doravirină.

Lamivudină

Întrucât lamivudina a fost eliminată în cantitate neglijabilă prin hemodializă (4 ore), dializă peritoneală ambulatorie continuă și dializă peritoneală automatizată, nu se cunoaște dacă hemodializa continuă ar asigura un beneficiu clinic în cazul unui eveniment de supradozaj cu lamivudină.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil este eliminat eficient prin hemodializă, având un coeficient de extracție de aproximativ 54%. După o doză unică de tenofovir disoproxil de 245 mg, ședința de 4 ore de hemodializă a eliminat aproximativ 10% din doza administrată de tenofovir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, codul ATC: J05AR24

Mecanism de acțiune

Doravirină

Doravirina este un inhibitor non-nucleozidic piridinonic al reverstranscriptazei HIV 1 și inhibă replicarea HIV 1 prin inhibiție non-competitivă a reverstranscriptazei HIV-1 (RT). Doravirina nu inhibă ADN-polimerazele umane celulare α , β și nici ADN-polimeraza mitocondrială γ .

Lamivudină

Lamivudina este un analog nucleozidic. La nivel intracelular, lamivudina este fosforilată la metabolitul activ 5'-trifosfat, lamivudină trifosfat (3TC-TP). Modul de acțiune principal al 3TC-TP constă în inhibarea RT prin oprirea formării lanțului de ADN după încorporarea analogului nucleozidic.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil este un diester fosfonat nucleozidic aciclic al adenozei monofosfat. Tenofovir disoproxil necesită hidroliza inițială a diesterului pentru conversia la tenofovir și fosforilare ulterioară realizată de enzimele celulare pentru a forma tenofovir difosfat. Tenofovir difosfatul inhibă activitatea RT HIV-1 prin competiție cu substratul natural dezoxiadenozin 5'-trifosfat, după încorporarea în ADN, prin oprirea formării lanțului de ADN. Tenofovir difosfatul este un inhibitor slab al ADN-polimerazelor α , β și al ADN-polimerazei mitocondriale γ de la mamifere.

Activitate antivirală în culturi celulare

Doravirină

Doravirina a prezentat o valoare a EC_{50} de $12 \pm 4,4$ nM în raport cu tulpinile de HIV-1 sălbatice de laborator la testarea în prezența serului uman 100% normal, cu ajutorul celulelor raportor MT4-GFP. Doravirina a demonstrat activitate antivirală asupra unui spectru larg de tulpini primare de HIV-1 izolate (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), în condițiile unor valori ale EC_{50} care variază de la 1,2 nM la 10 nM. Activitatea antivirală a doravirinei nu a fost antagonistă la asocierea cu lamivudină și tenofovir disoproxil.

Lamivudină

Activitatea antivirală a lamivudinei asupra HIV-1 a fost evaluată într-un număr de linii de celule incluzând monocite și celule mononucleare din sângele periferic (CMSP) utilizând teste standard de sensibilitate.

Valorile EC_{50} au fost cuprinse în intervalul 0,003 până la 15 microM (1 microM = 0,23 micrograme pe ml). Valorile mediane ale EC_{50} pentru lamivudină au fost 60 nM (interval: 20 până la 70 nM), 35 nM (interval: 30 până la 40 nM), 30 nM (interval: 20 până la 90 nM), 20 nM (interval: 3 până la 40 nM), 30 nM (interval: 1 până la 60 nM), 30 nM (interval: 20 până la 70 nM), 30 nM (interval: 3 până la 70 nM) și respectiv, 30 nM (interval: 20 până la 90 nM) împotriva virusului HIV-1 subtipurile A-G și virusurile din grupul O ($n = 3$ exceptând $n = 2$ pentru subtipul B). Ribavirina (50 microM) utilizată pentru tratamentul infecțiilor cronice cu VHC a scăzut activitatea anti-HIV-1 a lamivudinei de 3,5 ori în celulele MT-4.

Tenofovir disoproxil

Activitatea antivirală a tenofovirusului asupra tulpinilor HIV-1 izolate clinic și de laborator a fost evaluată în linii de celule limfoblastice T, monocite/macrofage primare și limfocite din sângele periferic. Valorile EC_{50} pentru tenofovir au fost cuprinse în intervalul 0,04–8,5 microM. În culturile celulare, tenofovirusul a prezentat activitate antivirală împotriva virusului HIV-1 subtipurile A, B, C, D, E, F, G și O (valorile EC_{50} au fost cuprinse în intervalul 0,5–2,2 microM).

Rezistență la tratament

În culturi celulare

Doravirină

Tulpinile rezistente la doravirină au fost selectate în culturi celulare pornind de la virusul HIV-1 de tip sălbatic de origini și subtipuri diferite, precum și virus HIV-1 rezistent la INNRT. Substituțiile de aminoacizi emergente observate la nivelul RT au inclus: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L și Y318F. Substituțiile V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L și Y318F au conferit reduceri de 3,4 ori până la 70 ori ale sensibilității la doravirină. Y318F în asociere cu V106A, V106M, V108I și F227C a conferit scăderi mai mari ale sensibilității la doravirină decât Y318F singur, care a conferit o reducere de 10 ori a sensibilității la doravirină. În studiul *in vitro* nu au fost selectate mutații frecvente care conferă rezistență la INNRT (K103N, Y181C). V106A (producând o creștere de aproximativ 19 ori) a apărut ca o substituție inițială la nivelul virusului de subtip B și V106A sau M la nivelul virusului de subtip A și C. Ulterior, F227 (L/C/V) sau L234I au apărut pe lângă substituția V106 (mutanți dubli, generând o diferență de > 100 ori).

Lamivudină

În culturile celulare și la subiecți tratați cu lamivudină au fost selectate tulpini de HIV-1 rezistente la lamivudină. Analiza genotipică a evidențiat faptul că rezistența a fost datorată substituției specifice a unui aminoacid la nivelul RT HIV-1, la nivelul codonul 184, schimbând metionina fie în izoleucină, fie în valină (M184V/I).

Tenofovir disoproxil

Tulpinile izolate de HIV-1, selectate după administrarea de tenofovir au prezentat o substituție a K65R exprimată la nivelul RT HIV-1 și au prezentat o scădere de 2–4 ori a sensibilității la tenofovir.

Suplimentar, după administrarea de tenofovir, a apărut o substituție a K70E la nivelul RT HIV-1 care a condus la o sensibilitate scăzută la abacavir, emtricitabină, lamivudină și tenofovir.

În studii clinice

Subiecți adulți netratați anterior

Doravirină

Studiile clinice de fază 3, DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD, au inclus pacienți netratați anterior (n = 747) la care următoarele substituții asociate cu rezistența la INNRT au fost cuprinse în criteriile de excludere: 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.

Rezistența *de novo* care urmează a fost observată în subgrupul de analiză a rezistenței (subiecți cu valori ale ARN HIV-1 care depășesc 400 copii/ml la eșecul virusologic sau la întreruperea timpurie a studiului și care prezintă date referitoare la rezistența la tratament).

Tabelul 3. Dezvoltare a rezistenței până în săptămâna 96 la populația definită în protocol ca fiind eșec virusologic + populația care întrerupe studiul timpuriu

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + INRT* (383)	DRV + r + INRT* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotip asociat cu reușita, n	15	18	32	33
Genotip asociat cu rezistența la				
DOR sau control (DRV sau EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Tratament de bază cu INRT	2**	0	6	5
doar M184I/V	2	0	4	4
doar K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*INRT în brațul de tratament cu DOR: FTC/TDF (333) sau ABC/3TC (50); INRT în brațul DRV+r: FTC/TDF (335) sau ABC/3TC (48) **Subiecții au utilizat FTC/TDF ABC= abacavir; FTC= emtricitabină; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Substituțiile emergente apărute la nivelul RT, asociate cu rezistența la doravirină au inclus una sau mai multe dintre următoarele: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R și Y318Y/F.

Subiecți adulți cu supresie virusologică

Studiul DRIVE-SHIFT a inclus pacienți cu supresie virusologică (N=670) fără antecedente de eșec la tratament (vezi următorul pct. Experiență clinică). O absență documentată a rezistenței genotipice (înainte de a începe tratamentul inițial) la doravirină, lamivudină și tenofovir a făcut parte din criteriile de includere pentru pacienți la care a avut loc schimbarea de la un tratament constând în IP sau inhibitori de integrază (INI; *integrase inhibitors*). Substituțiile asociate cu rezistența la INNRT cuprinse în criteriile de excludere au fost cele enumerate mai sus (DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD), cu excepția substituțiilor RT K103N, G190A și Y181C (acceptate în studiul DRIVE-SHIFT). La pacienții la care a avut loc schimbarea de la un tratament care conține INNRT nu a fost necesară dovada de existență a rezistenței genotipice anterior tratamentului.

În studiul clinic DRIVE-SHIFT, niciun subiect nu a dezvoltat rezistență genotipică sau fenotipică la DOR, 3TC sau TDF în timpul primelor 48 săptămâni (în urma unei schimbări imediate a tratamentului, N=447) sau 24 săptămâni (în urma unei schimbări întârziate a tratamentului, N=209) de tratament cu Delstrigo. Un subiect a dezvoltat mutația RT M184M/I și rezistență fenotipică la 3TC și FTC în timpul administrării schemei de tratament inițiale. Niciunul dintre cei 24 subiecți (11 din grupul în care a avut loc schimbarea imediată a tratamentului, 13 din grupul în care a avut loc

întârzierea schimbării tratamentului) cu mutații la momentul inițial asociate cu rezistența la INNRT (RT K103N, G190A sau Y181C) nu au prezentat eșec virusologic pe parcursul săptămânii 48 sau la momentul întreruperii tratamentului.

Subiecți copii și adolescenți

În studiul clinic IMPAACT 2014 (Protocol 027), niciun subiect care a prezentat supresie virusologică la momentul inițial nu a îndeplinit criteriile pentru analiza rezistenței. Un subiect neexpus anterior la tratament care a îndeplinit criteriile definite în protocol ca fiind eșec virusologic (definite ca 2 rezultate consecutive ale testului ARN HIV-1 plasmatic ≥ 200 copii/ml) la sau după săptămâna 24, a fost evaluat pentru dezvoltarea rezistenței; nu a fost detectată nicio apariție a rezistenței genotipice sau fenotipice la doravirină, lamivudină sau tenofovir.

Rezistență încrucișată

Între tulpinile de HIV-1 rezistente la doravirină și lamivudină/emtricitabină sau tenofovir sau între tulpinile rezistente la lamivudină- sau tenofovir și doravirină, nu a fost demonstrată o rezistență încrucișată semnificativă.

Doravirină

Doravirina a fost evaluată la un număr limitat de pacienți cu rezistență la INNRT (K103N n=7, G190A n=1); toți pacienții au fost suprimați virusologic la < 40 copii/ml, în săptămâna 48. Nu a fost stabilită o valoare prag privind reducerea sensibilității, produsă de diferite substituții asociate cu rezistența la INNRT, care este corelată cu o scădere a eficacității clinice.

Tulpinile de laborator de HIV-1 care conțin mutațiile asociate frecvent cu rezistența la INNRT și anume substituțiile K103N, Y181C sau K103N/Y181C la nivelul RT manifestă o scădere de mai puțin de 3 ori a sensibilității la doravirină comparativ cu virusul de tip sălbatic, în situația evaluării în prezența a 100% NHS (serului uman 100% normal). În studiile *in vitro*, doravirina a fost în măsură să suprimă următoarele substituții asociate cu rezistența la INNRT; mutații K103N, Y181C și G190A, la concentrații mai mici decât cele relevante clinic.

Un grup de 96 izolate clinice diverse, conținând mutații asociate cu rezistența la INNRT a fost evaluat din perspectiva sensibilității la doravirină în prezența serului fetal de bovine 10%. Izolatele clinice, conținând substituția Y188L sau substituțiile V106 în asociere cu A98G, H221Y, P225H, F227C sau Y318F au prezentat o sensibilitate la doravirină scăzută de peste 100 ori. Alte substituții recunoscute asociate cu rezistența la INNRT au determinat o scădere de 5-10 ori (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C, Y181V (5,1)). Relevanța clinică a unei scăderi de 5-10 ori a sensibilității nu este cunoscută.

Este posibil ca substituțiile asociate cu rezistența la doravirină să confere rezistență încrucișată la efavirenz, rilpivirină, nevirapină și etravirină. În studiile pivot, dintre cei 8 subiecți care au dezvoltat un nivel ridicat de rezistență la doravirină, 6 au prezentat rezistență fenotipică la EFV și nevirapină, 3 la rilpivirină și 3 au avut rezistență parțială la etravirină, pe baza testului Monogram Phenosense.

Lamivudină

Rezistența încrucișată a fost observată printre INRT. Substituția M184I/V asociată cu rezistența la lamivudină conferă rezistență la emtricitabină. Mutațiile HIV-1 asociate cu rezistența la lamivudină au determinat rezistență încrucișată la didanozină (ddI). La subiecții tratați cu zidovudină plus didanozină, au apărut tulpini izolate rezistente la mai mulți inhibitori RT, inclusiv lamivudină.

Tenofovir disoproxil

Rezistența încrucișată a fost observată printre INRT. Substituția K65R la nivelul RT HIV-1 selectată după administrarea de tenofovir este de asemenea selectată la unii pacienți infectați cu HIV-1 tratați cu abacavir sau didanozină. Tulpinile izolate de HIV-1 care conțin substituția K65R au prezentat de asemenea sensibilitate scăzută la emtricitabină și lamivudină. Prin urmare, rezistența încrucișată printre acești INRT poate să apară la pacienți la care virusul prezintă substituția K65R. Substituția K70E selectată clinic de tenofovir disoproxil determină scăderea sensibilității la abacavir, didanozină,

emtricitabină, lamivudină și tenofovir. Tulpinile izolate de HIV-1 de la pacienții (n = 20) la care virusul HIV-1 a prezentat o medie de 3 substituții de aminoacizi la nivelul RT asociate cu rezistența la zidovudină (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F sau K219Q/E/N) au prezentat o scădere de 3,1 ori a sensibilității la tenofovir. Subiecții al căror virus a prezentat substituția L74V, fără substituțiile asociate cu rezistența la zidovudină (n = 8) au avut un răspuns scăzut la tenofovir disoproxil. Datele sunt limitate la pacienții al căror virus a prezentat substituția Y115F (n = 3), substituția Q151M (n = 2), sau inserarea T69 (n = 4) exprimate la nivelul RT HIV-1, dintre care toți au avut un răspuns redus în studiile clinice.

Experiență clinică

Tratamentul subiecților adulți netratați anterior

Eficacitatea doravirinei se bazează pe evaluarea datelor din săptămâna 96 din două studii clinice de faza 3, randomizate, multicentrice, dublu orb, controlate cu tratament activ (DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD), care au inclus subiecți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale (n = 1494). Consultați punctul „Rezistență la tratament” pentru substituțiile asociate cu rezistența la INNRT care au fost cuprinse în criteriile de excludere.

În studiul DRIVE-FORWARD, 766 subiecți au fost randomizați și li s-a administrat cel puțin o doză fie de doravirină 100 mg sau combinație de darunavir + ritonavir 800 + 100 mg o dată pe zi, fiecare în asociere cu combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) sau cu combinația abacavir/lamivudină (ABC/3TC), alese de investigator. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 33 ani (interval între 18 și 69 ani), 86% au prezentat un număr de celule CD4⁺ limfocite T mai mare de 200 celule/mm³, 84% au fost bărbați, 27% au fost non-caucazieni, 4% au prezentat infecție concomitentă cu virus hepatitic B și/sau C, 10% au avut SIDA în antecedente, 20% au prezentat valori ale ARN HIV-1 mai mari de 100 000 copii/ml, 13% au beneficiat de administrarea ABC/3TC și 87% au beneficiat de tratament cu FTC/TDF; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament.

În studiul DRIVE-AHEAD, 728 subiecți au fost randomizați și li s-a administrat cel puțin o doză fie din combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF), fie din combinația efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF), o dată pe zi. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 31 ani (intervalul 18-70 ani), 85% au fost bărbați, 52% au fost non-caucazieni, 3% au prezentat o infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau C, 14% au avut SIDA în antecedente, 21% au prezentat valori ale ARN HIV-1 $\geq 100\,000$ copii/ml, iar 12% au prezentat un număr de celule CD4⁺ limfocite T < 200 celule/mm³; aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament.

Rezultatele obținute în săptămânile 48 și 96 din studiile DRIVE-FORWARD și DRIVE-AHEAD sunt prezentate în Tabelul 4. Schemele de tratament care conțin doravirină au demonstrat eficacitate constantă în cazul factorilor de prognostic și demografici inițiali.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea răspunsului la tratament (<40 copii/ml, abordarea de tip „Snapshot”) în studiile pivot

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 INRT (383)	DRV+r + 2 INRT (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Săptămâna 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferență (Î 95%)	4,2 % (-1,4%, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Săptămâna 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferență (Î 95%)	7,6 % (1 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Rezultatele în săptămâna 48 (<40 copii/ml) în funcție de factorii inițiali				
ARN HIV-1 inițial, copii/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 %)
Număr de celule CD4, celule/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 %)
Tratament de fond cu INRT				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Subtip viral				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Modificare medie a CD4 față de momentul inițial				
Săptămâna 48	193	186	198	188
Săptămâna 96	224	207	238	223

* Pentru săptămâna 96, subiecții cu valori lipsă ale ARN HIV-1 au fost excluși din analiză.

Subiecți adulți cu supresie virusologică

Eficacitatea trecerii de la o schemă de tratament inițială formată din doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază în asociere cu inhibitori de protează (IP) și ritonavir sau cobicistat pentru potențare sau elvitegravir potențat cu cobicistat, sau un INNRT, la tratamentul cu Delstrigo, a fost evaluată într-un studiu clinic deschis, randomizat (DRIVE-SHIFT), la adulți infectați cu HIV-1 și cu supresie virusologică. Subiecții trebuie să fi prezentat supresie virusologică (HIV-1 ARN < 40 copii/ml) în timpul administrării schemei de tratament inițiale, timp de cel puțin 6 luni înainte de a intra în studiul clinic, fără antecedente de eșec virusologic și o absență documentată a substituiților RT care conferă rezistență la doravirină, lamivudină și tenofovir (vezi pct. Rezistență). Subiecții au fost randomizați fie pentru trecerea la Delstrigo la momentul inițial [N= 447, grupul în care a avut loc schimbarea imediată a tratamentului (*Immediate Switch Group* = ISG)], sau să rămână la schema de tratament inițială până în săptămâna 24, moment în care sunt trecuți la tratamentul cu Delstrigo [N= 223, grupul în care a avut loc întârzierea schimbării tratamentului (*Delayed Switch Group* = DSG)]. La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost 43 ani, 16 % au fost femei și 24% au fost non-caucazieni.

În studiul DRIVE-SHIFT, o schimbare imediată la tratamentul cu Delstrigo nu s-a demonstrat a fi inferioară în săptămâna 48, comparativ cu continuarea schemei de tratament inițiale în săptămâna 24,

așa cum a fost evaluat de proporția de subiecți cu HIV-1 ARN < 40 copii/ml. Rezultatele tratamentului sunt prezentate în Tabelul 5. Au fost observate rezultate semnificative în săptămâna 24 a studiului în fiecare grup de tratament.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea răspunsului la tratament (abordarea de tip „Snapshot”) în studiul DRIVE-SHIFT.

Rezultat	Delstrigo O dată pe zi ISG Săptămâna 48 N=447	Schema inițială de tratament DSG Săptămâna 24 N=223
ARN HIV-1 < 40 copii/ml	90%	93%
ISG-DSG, diferență (Î 95%)*	-3,6 % (-8%, 0,9%)	
Proporția (%) de subiecți cu ARN HIV-1 < 40 copii/ml în funcție de schema de tratament inițială administrată		
Inhibitori de protează (IP) - potențare cu ritonavir sau cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potențat cu cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
INNRT	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporția (%) de subiecți cu ARN HIV-1 < 40 copii/ml în funcție de CD4 ⁺ celule-T la momentul inițial (celule/mm ³)		
< 200 celule/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celule/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN HIV-1 ≥ 40 copii/ml [†]	3 %	4 %
Fără date virusologice din intervalul de timp evaluat	8 %	3 %
Întreruperea studiului din cauza RA sau a deceselor [‡]	3 %	0
Întreruperea studiului din cauza altor motive [§]	4 %	3 %
În studiu dar cu date lipsă în intervalul de timp evaluat	0	0

*Î 95% pentru diferența dintre tratamente a fost calculat utilizând metoda ajustată Mantel-Haenszel a stratificării.

[†]Include subiecți care au întrerupt tratamentul folosit în studiu sau au întrerupt studiul înainte de săptămâna 48 pentru ISG sau înainte de săptămâna 24 pentru DSG din cauza lipsei sau scăderii eficacității și subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 40 copii/ml la intervalul de evaluare din săptămâna 48 pentru ISG și la intervalul de evaluare din săptămâna 24 pentru DSG.

[‡]Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau a decesului dacă acestea nu au determinat obținerea de date virusologice în intervalul de timp specificat.

[§]Alte motive includ: subiect care a abandonat studiul, non-complianța privind tratamentul administrat în studiu, decizia medicului, devieri de la protocol, retragerea subiectului din studiu.

Schema de tratament inițială = IP (în special, atazanavir, darunavir, sau lopinavir) și ritonavir sau cobicistat pentru potențare, sau elvitegravir potențat cu cobicistat, sau INNRT (în special, efavirenz, nevirapină, sau rilpivirină), fiecare administrat împreună cu două INRT.

Întreruperea tratamentului ca urmare a apariției reacțiilor adverse

În studiul DRIVE-AHEAD a fost observată o proporție mai mică de subiecți care au întrerupt administrarea ca urmare a apariției unei reacții adverse până în săptămâna 48 în grupul de tratament cu Delstrigo (3%), comparativ cu grupul de tratament cu EFV/FTC/TDF (6,6%).

Copii și adolescenți

Eficacitatea DOR/3TC/TDF a fost evaluată într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț de tratament, la pacienți adolescenți infectați cu HIV-1, cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani (IMPAACT 2014) (Protocolul 027)).

La momentul inițial, vârsta mediană a subiecților a fost de 15 ani (interval: 12 până la 17), 58% erau femei, 78% erau asiatici și 22% erau de rasă neagră, iar numărul median de celule T CD4+ a fost de 713 celule pe mm³ (interval: 84 până la 1397). După trecerea la DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) dintre subiecții cu supresie virusologică au rămas suprimați virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 24 și 93% (40/43) au rămas suprimați virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 48.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Delstrigo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea unei doze unice de un comprimat care conține combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil la subiecți sănătoși (N = 24) în condiții de repaus alimentar a evidențiat expuneri la doravirină, lamivudină și tenofovir comparabile cu cele obținute în urma administrării comprimatelor de doravirină (100 mg), împreună cu comprimatele de lamivudină (300 mg) și cu comprimatele de tenofovir disoproxil (245 mg). Administrarea unui singur comprimat de Delstrigo împreună cu o masă bogată în grăsimi la pacienți sănătoși a evidențiat o creștere a C₂₄ a doravirinei cu 26%, în timp ce ASC și C_{max} nu au fost influențate semnificativ. În cazul administrării împreună cu o masă bogată în grăsimi, C_{max} a lamivudinei a scăzut cu până la 19%, în timp ce ASC nu a fost influențată semnificativ. În cazul administrării împreună cu o masă bogată în grăsimi, C_{max} a tenofovirului a scăzut cu până la 12% și ASC a crescut cu până la 27%. Aceste diferențe ale proprietăților farmacocinetice nu sunt relevante clinic.

Doravirină

Farmacocinetica doravirinei a fost studiată la subiecți sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1. Farmacocinetica doravirinei este similară la subiecții sănătoși și la subiecții infectați cu HIV-1. Starea de echilibru farmacocinetic a fost obținută, în general, până în ziua 2 a administrării o dată pe zi, în condițiile unor indici de acumulare de 1,2 până la 1,4 pentru ASC₀₋₂₄, C_{max} și C_{24 ore}. Farmacocinetica doravirinei la starea de echilibru farmacocinetic după administrarea dozei de 100 mg o dată pe zi la subiecți cu infecție cu HIV-1, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, este prezentată mai jos.

Parametru MG (CV%)	ASC ₀₋₂₄ μg x oră/ml	C _{max} μg/ml	C _{24 ore} μg/ml
Doravirină 100 mg o dată pe zi	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
MG: medie geometrică, CV%: medie geometrică a coeficientului de variație			

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 2 ore după administrarea orală. Doravirina are o biodisponibilitate absolută estimată la aproximativ 64% pentru comprimatul de 100 mg.

Distribuție

Pe baza administrării intravenoase a unei microdoze, volumul de distribuție a doravirinei este de 60,5 l. Doravirina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 76%.

Metabolizare

Potrivit datelor *in vitro*, doravirina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A.

Eliminare

Doravirină

Doravirina prezintă un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 15 ore. Doravirina este eliminată în principal prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4. Excreția biliară a medicamentului nemodificat poate contribui la eliminarea doravirinei, însă această cale de eliminare nu este considerată a fi semnificativă. Eliminarea medicamentului nemodificat prin excreție urinară este minoră.

Lamivudină

După administrare orală, lamivudina este absorbită rapid și are o distribuție extinsă. După administrarea orală de doze repetate de lamivudină 300 mg o dată pe zi, timp de 7 zile la 60 subiecți sănătoși, C_{max} la starea de echilibru ($C_{max,se}$) a fost $2,04 \pm 0,54$ micrograme pe ml (media $\pm$ SD) și ASC după 24 ore la starea de echilibru ($ASC_{24,se}$) a fost $8,87 \pm 1,83$ mcg x oră pe ml. Legarea de proteinele plasmatică este scăzută. Aproximativ 71% dintr-o doză de lamivudină administrată intravenos este recuperată din urină sub formă de medicament nemodificat. Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. La om, singurul metabolit cunoscut este trans-sulfoxidul (aproximativ 5% dintr-o doză administrată oral, după 12 ore). În majoritatea studiilor clinice cu doze unice efectuate la subiecți infectați cu HIV- sau la subiecți sănătoși de la care s-au prelevat probe de ser timp de 24 ore după administrarea dozei, timpul de înjumătățire prin eliminare mediu ($t_{1/2}$) urmărit a variat între 5 și 7 ore. La subiecții infectați cu HIV-1, clearance-ul total a fost $398,5 \pm 69,1$ ml/min (media $\pm$ SD).

Tenofovir disoproxil

După administrare orală a unei doze unice de tenofovir disoproxil de 245 mg la subiecți infectați cu HIV-1, în condiții de repaus alimentar, C_{max} a fost atinsă într-o oră. Valorile C_{max} și ASC au fost $0,3 \pm 0,09$ micrograme pe ml și respectiv, $2,29 \pm 0,69$ μ g x oră pe ml. Biodisponibilitatea orală a tenofovirusului din tenofovir disoproxil este de aproximativ 25% la subiecții aflați în condiții de repaus alimentar. Mai puțin de 0,7% din tenofovir se leagă de proteinele plasmatică *in vitro*, în intervalul de 0,01 până la 25 micrograme pe ml. Aproximativ 70-80% dintr-o doză de tenofovir administrată intravenos este recuperată din urină sub formă de medicament nemodificat, în decurs de 72 ore de la administrarea dozei. Tenofovir disoproxil este eliminat printr-o combinație de filtrare glomerulară și secreție tubulară activă, cu un clearance renal la adulți cu Cl_{Cr} mai mare de 80 ml pe minut de $243,5 \pm 33,3$ ml pe minut (media $\pm$ SD). După administrare orală, timpul de înjumătățire prin eliminare pentru tenofovir este de aproximativ 12 până la 18 ore. Studiile *in vitro* au determinat faptul că nici tenofovir disoproxil și nici tenofovir nu sunt substraturi pentru enzimele CYP450.

Insuficiență renală

Doravirină

Excreția renală a doravirinei este minoră. Într-un studiu care a comparat 8 subiecți cu insuficiență renală severă și 8 subiecți fără insuficiență renală, expunerea la o doză unică de doravirină a fost cu 31% mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, care a inclus subiecți cu Cl_{Cr} între 17 și 317 ml/min, funcția renală nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii doravirinei. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Doravirina nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.2).

Lamivudină

Studiile cu lamivudină la pacienții cu disfuncție renală arată creșterea concentrațiilor plasmaticice (ASC) din cauza clearance-ului scăzut. Ținând cont de datele referitoare la lamivudină, Delstrigo nu este recomandat la pacienții cu $Cl_{cr} < 50$ ml/min.

Tenofovir disoproxil

Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului au fost determinați după administrarea unei doze unice de tenofovir disoproxil de 245 mg la 40 subiecți adulți neinfecțati cu HIV cu diferite grade de insuficiență renală definite ținând cont de valoarea inițială a Cl_{cr} (funcție renală normală atunci când $CrCl > 80$ ml/min; insuficiență renală ușoară atunci când $Cl_{cr} = 50-79$ ml/min; insuficiență renală moderată atunci când $Cl_{cr} = 30-49$ ml/min și insuficiență renală severă cu $Cl_{cr} = 10-29$ ml/min). Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, expunerea medie la tenofovir (CV%) a crescut de la 2,185 (12%) ng x oră/ml la subiecți cu $Cl_{cr} > 80$ ml/min la respectiv, 3,064 (30%) ng x oră/ml, 6,009 (42%) ng x oră/ml și 15,985 (45%) ng x oră/ml la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

Farmacocinetica tenofovirului la subiecți adulți care nu au fost hemodializați, cu $Cl_{cr} < 10$ ml/min și la subiecți cu boală renală în stadiu terminal controlată prin dializă peritoneală sau alte tipuri de dializă nu a fost studiată.

Insuficiență hepatică

Doravirină

Doravirina este în principal metabolizată și eliminată pe cale hepatică. Într-un studiu care a comparat 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (încadrată în clasa B Child-Pugh în primul rând ca urmare a scorului crescut pentru encefalopatie și ascită) și 8 subiecți fără insuficiență hepatică, nu a existat nicio diferență relevantă clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doravirina nu a fost studiată la subiecții cu insuficiență hepatică severă (scor C Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Lamivudină

Proprietățile farmacocinetice ale lamivudinei au fost determinate la subiecți cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Parametrii farmacocinetici nu au fost modificați de diminuarea funcției hepatice. Siguranța și eficacitatea lamivudinei nu au fost stabilite în prezența unei boli hepatice decompensate.

Tenofovir disoproxil

Proprietățile farmacocinetice ale tenofovirului după administrarea unei doze de tenofovir disoproxil de 245 mg au fost studiate la subiecți cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Între subiecții cu insuficiență hepatică și subiecții sănătoși nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica tenofovirului.

Copii și adolescenți

Valorile medii ale expunerii la doravirină au fost similare la 54 pacienți adolescenți cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg cărora li s-a administrat doravirină sau combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil în IMPAACT 2014 (Protocol 027), comparativ cu adulții cărora li s-a administrat doravirină sau combinația doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil. Expunerile la lamivudină și tenofovir la subiecții adolescenți după administrarea combinației de doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate la adulți după administrarea de lamivudină și tenofovir disoproxil (Tabelul 6).

Tabelul 6: Farmacocinetica doravirinei, lamivudinei și tenofovirului la starea de echilibru după administrarea de doravirină sau de combinație doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil la adolescenți infectați cu HIV, cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg

Parametru*	Doravirină [†]	Lamivudină [‡]	Tenofovir [‡]
ASC ₀₋₂₄ (μg x oră/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)
*Prezentat ca medie geometrică (CV%: medie geometrică a coeficientului de variație) [†]Din analiza FC populațională (n=54) [‡] Din analiza FC intensivă (n=10) Abrevieri: ASC=aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; C_{max}=concentrația plasmatică maximă; C₂₄=concentrația plasmatică la 24 ore			

Vârșnici

Într-un studiu de faza 1 sau într-o analiză farmacocinetică populațională, deși a fost inclus un număr limitat de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste (n=36), nu au fost identificate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei la subiecții cu vârsta de minimum 65 ani, comparativ cu subiecții cu vârsta sub 65 ani. Proprietățile farmacocinetice ale lamivudinei și tenofovirului nu au fost studiate la subiecți cu vârsta mai mare de 65 ani. Nu este necesară ajustarea dozei.

Sex

În cazul doravirinei, lamivudinei și tenofovirului nu au fost identificate diferențe farmacocinetice relevante clinic între bărbați și femei.

Rasă

Doravirină

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a doravirinei la subiecți sănătoși și subiecți infectați cu HIV-1, nu au fost identificate diferențe determinate de rasă relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica doravirinei.

Lamivudină

Nu au fost identificate diferențe determinate de rasă semnificative sau relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica lamivudinei.

Tenofovir disoproxil

În grupurile cu subiecți aparținând unor rase sau etnii altele decât caucazieni, a existat un număr insuficient de persoane pentru a determina în mod adecvat posibile diferențele farmacocinetice în cadrul acestor populații după administrarea de tenofovir disoproxil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Doravirină

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere cu doravirină administrată oral au fost efectuate la șobolani și iepuri, în condițiile unei expuneri de aproximativ 9 ori (șobolani) și de 8 ori (ieपुरi) mai mari decât expunerea la om la doza recomandată (DRO), fără să apară efecte asupra dezvoltării embriofetale (șobolani și iepuri) sau a dezvoltării pre/postnatale (șobolani). Studiile

efectuate la femele gestante de șobolani și iepuri au arătat că doravirina este transferată prin placenta la fetus, concentrațiile plasmatice fetale fiind de până la 40% (iepuri) și 52% (șobolani) din concentrațiile plasmatice materne în ziua 20 de gestație.

După administrarea orală, doravirina a fost excretată în laptele femelelor de șobolan, concentrațiile din lapte fiind de aproximativ 1,5 ori mai mari decât cele plasmatice.

Lamivudină

Lamivudina nu a prezentat potențial teratogen în studiile la animale, dar au existat indicii privind creșterea numărului de decese în fazele inițiale ale dezvoltării embrionare la iepuri, la expuneri sistemice relative scăzute, în comparație cu cele obținute la om. Un efect similar nu a fost observat la șobolani, nici chiar în cazul unei expuneri sistemice foarte mari.

Tenofovir disoproxil

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect asupra performanței de împerechere, fertilității, sarcinii sau parametrilor fetali. Cu toate acestea, într-un studiu privind toxicitatea peri-postnatală, tenofovir disoproxil a determinat scăderea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor la doze toxice materne.

Carcinogeneză

Doravirină

Studiile pe termen lung privind carcinogenitatea doravirinei administrate oral, efectuate la șoareci și șobolani nu au evidențiat niciun potențial carcinogen, la expuneri estimate de până la 6 ori (șoareci) și de 7 ori (șobolani) mai mari decât expunerile la om, la DRO.

Lamivudină

Studiile pe termen lung privind carcinogenitatea efectuate cu lamivudină la șoareci și șobolani nu au evidențiat niciun potențial carcinogen, la expuneri de până la 12 ori (șoareci) și 57 ori (șobolani) mai mari decât expunerile la om, la DRO.

Tenofovir disoproxil

Studiile privind carcinogenitatea după administrarea orală la șoareci și șobolani au evidențiat doar o incidență scăzută de apariție a tumorilor duodenale, la o doză extrem de mare la șoareci. Este puțin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Mutageneză

Doravirină

Doravirina nu a demonstrat genotoxicitate în cadrul unei baterii de teste efectuate *in vitro* sau *in vivo*.

Lamivudină

Lamivudina a fost mutagenă într-o analiză efectuată pe celule limfomatoase de șoarece L5178Y și clastogenă într-o analiză citogenetică utilizând culturile de limfocite umane. Lamivudina nu a fost mutagenă în analizele de mutagenitate microbiană, în analizele de transformare celulară *in vitro*, într-un test asupra micronucleilor la șobolani, într-o analiză citogenetică asupra măduvei osoase de șobolan și într-o analiză privind sinteza neprogramată de ADN în ficatul de șobolan.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil a fost mutagen într-o analiză efectuată pe celule limfomatoase de șoareci *in vitro* și rezultatul a fost negativ într-un test privind mutagenitatea bacteriană (testul Ames). Într-o analiză *in vivo* asupra micronucleilor la șoareci, rezultatul a fost negativ atunci când tenofovir disoproxil a fost administrat la șoareci masculi.

Tulburări de fertilitate

Doravirină

Nu au fost observate efecte asupra fertilității, performanței de împerechere sau etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare în cazul administrării doravirinei la șobolani, în condițiile unei expuneri de până la 7 ori mai mare decât expunerile la om, la DRO.

Lamivudină

Lamivudina nu a influențat fertilitatea la șobolani masculi sau femele.

Tenofovir disoproxil

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra performanței de împerechere, a fertilității, a sarcinii sau a parametrilor fetalii.

Toxicitatea după doze repetate

Doravirină

În studiile privind toxicitatea la animale, administrarea doravirinei nu a fost asociată cu apariția toxicității.

Lamivudină

În studiile privind toxicitatea la animale, administrarea lamivudinei în doze mari nu a fost asociată cu niciun efect toxic major asupra vreunui organ. La cele mai mari valori ale dozelor, au fost observate efecte minore asupra parametrilor funcției hepatice și renale, însoțite de scăderea ocazională a greutății ficatului. Efectele relevante clinic înregistrate au constat în reducerea numărului de hematii și neutropenie.

Tenofovir disoproxil

În studiile privind toxicitatea în urma administrării unor doze repetate la șobolani, câini și maimuțe, la valori ale expunerii mai mari sau egale cu valorile expunerii clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizare clinică, rezultatele au inclus modificări la nivelul rinichilor și oaselor și o scădere a concentrației serice de fosfat. Toxicitatea osoasă a fost diagnosticată ca osteomalacie (la maimuțe) și densitate minerală osoasă redusă (DMO) (la șobolani și câini). Toxicitatea osoasă la șobolani și câini adulți tineri a apărut la expuneri ≥ 5 ori decât expunerea la pacienți copii, adolescenți sau adulți; toxicitatea osoasă a apărut la maimuțe tinere infectate, la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori decât expunerea la pacienți). Datele din studiile efectuate la șobolani și maimuțe au indicat o scădere a absorbției intestinale a fosfatului, asociată cu administrarea de medicament, cu o potențială reducere secundară a DMO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică (E468)
Acetat succinat de hipromeloză
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearyl fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Ceară carnauba (E903)
Hipromeloză (E464)

Oxid galben de fer (E172)
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra medicamentul în flaconul original și a se ține flaconul închis ermetic pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta desicantul. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, cu desicant din gel de siliciu.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu 30 comprimate filmate.
- 90 comprimate filmate (3 flacoane cu 30 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimate filmate
doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține doravirină 100 mg, lamivudină 300 mg și tenofovir disoproxil 245 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală. A se înghiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Delstrigo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimate **filmate**
doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat **filmă**t conține doravirină 100 mg, lamivudină 300 mg și tenofovir disoproxil 245 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se înghiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1333/001

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimate filmate doravirină/lamivudină/tenofovir disoproxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Delstrigo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Delstrigo
3. Cum să luați Delstrigo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Delstrigo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Delstrigo și pentru ce se utilizează

Ce este Delstrigo

Delstrigo este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV („virusul imunodeficienței umane“). Acesta aparține unei clase de medicamente denumite „medicamente antiretrovirale“.

Delstrigo conține substanțele active:

- Doravirină – un inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei (INNRT)
- Lamivudină – un inhibitor analog nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT)
- Tenofovir disoproxil - un inhibitor analog nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT)

Pentru ce se utilizează Delstrigo

Delstrigo este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg. HIV este virusul care determină SIDA („Sindromul imunodeficienței dobândite“). Nu trebuie să luați Delstrigo dacă medicul vă spune că virusul care v-a provocat infecția este rezistent la oricare dintre substanțele active din compoziția Delstrigo.

Cum acționează Delstrigo

Delstrigo acționează prin împiedicând virusul HIV să se multiplice în organismul dumneavoastră. Acest lucru se va realiza prin:

- scăderea concentrației de HIV din sânge (aceasta se numește „încărcătură virală“)
- creșterea numărului de celule albe din sânge denumite „CD4⁺ T”. Acestea sunt în măsură să vă întărească sistemul imunitar. Este posibil ca acest fapt să vă scadă riscul de deces timpuriu sau de dobândire a infecțiilor care pot apărea dacă sistemul imunitar este deficitar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Delstrigo

Nu luați Delstrigo

- dacă sunteți alergic la doravirină, lamivudină sau tenofovir disoproxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă luați oricare din următoarele medicamente:
 - carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru convulsii)
 - rifampicină, rifapentină (medicamente utilizate pentru tuberculoză)
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*, un remediu din plante utilizat pentru depresie și anxietate) sau produse care conțin sunătoare
 - mitotan (un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului)
 - enzalutamidă (un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului de prostată)
 - lumacaftor (un medicament utilizat pentru tratamentul fibrozei chistice)

Nu luați Delstrigo dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Delstrigo. Vezi de asemenea pct. „**Delstrigo împreună cu alte medicamente**”.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Delstrigo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Agravarea infecției cu virus hepatitic B

Dacă aveți atât infecție cu virus HIV cât și infecție cu virus hepatitic B, hepatita cu virus B pe care o aveți se poate agrava dacă opriți tratamentul cu Delstrigo. Este posibil să aveți nevoie de analize de sânge timp de câteva luni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre tratamentul pentru hepatita cu virus B.

Apariția sau agravarea problemelor la nivelul rinichilor, inclusiv insuficiență renală

Acestea se pot manifesta la unele persoane care iau Delstrigo. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să efectuați analize de sânge, pentru a vă verifica funcția rinichilor înainte și în timpul tratamentului cu Delstrigo.

Probleme la nivelul oaselor

Acestea se pot manifesta la unele persoane care iau Delstrigo. Problemele la nivelul oaselor includ dureri ale oaselor și subțierea și fragilizarea oaselor (care pot duce la fracturi). De asemenea, pot să apară dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor sau slăbiciune musculară. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste suplimentare, pentru a vă verifica oasele.

Sindromul de reactivare imună

Acest lucru se poate întâmpla atunci când începeți să luați orice medicament pentru tratamentul infecției cu HIV, inclusiv Delstrigo. Este posibil ca sistemul dumneavoastră imunitar să devină mai puternic și să înceapă să lupte împotriva infecțiilor care au fost ascunse în organismul dumneavoastră un timp îndelungat. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă începeți să prezentați orice simptome noi după ce ați început să luați medicamentul pentru infecția cu HIV.

De asemenea, pot să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremor, sau hiperactivitate, vă rugăm să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră, astfel încât acesta să caute tratamentul necesar.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg. Utilizarea Delstrigo la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg nu a fost încă studiată.

Delstrigo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece alte medicamente pot influența modul în care acționează Delstrigo și Delstrigo poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Exisă unele medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu Delstrigo. Vezi lista de la pct. „Nu luați Delstrigo”.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua următoarele medicamente împreună cu Delstrigo, deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza medicamentelor:

- bosentan (un medicament utilizat pentru a trata boala pulmonară)
- dabrafenib (un medicament utilizat pentru a trata cancerul de piele)
- lesinurad (un medicament utilizat pentru a trata guta)
- modafinil (un medicament utilizat pentru a trata somnolența excesivă)
- nafcilină (un antibiotic utilizat pentru a trata anumite infecții bacteriene)
- rifabutină (un medicament utilizat pentru a trata anumite infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
- etiltelotristat (un medicament utilizat pentru a trata diareea la persoane cu sindrom carcinoid)
- tioridazină (un medicament utilizat pentru a trata afecțiuni psihice, cum este schizofrenia)

Dacă medicul dumneavoastră decide că trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Delstrigo, acesta vă va prescrie un comprimat de doravirină de 100 mg zilnic, la aproximativ 12 ore după doza de Delstrigo.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să verifice rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge sau să monitorizeze apariția reacțiilor adverse, dacă luați următoarele medicamente împreună cu Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (medicamente utilizate pentru a trata infecția cu virus hepatitic C)
- sirolimus (un medicament utilizat pentru a controla răspunsul imun al organismului dumneavoastră după un transplant)
- sofosbuvir/velpatasvir (medicamente utilizate pentru a trata infecția cu virus hepatitic C)
- tacrolimus (un medicament utilizat pentru a controla răspunsul imun al organismului dumneavoastră după un transplant)
- medicamente (în special sub formă lichidă) conținând sorbitol sau alți alcooli din zahăr (cum sunt xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), dacă sunt utilizați în mod regulat

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile administrării Delstrigo. Se recomandă a se evita utilizarea Delstrigo în timpul sarcinii. Această recomandare este determinată de faptul că nu a fost studiată administrarea în timpul sarcinii și nu se cunoaște dacă Delstrigo o să vă afecteze copilul în timpul sarcinii.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă aveți senzație de amețală, oboseală sau somnolență după ce ați luat acest medicament, se recomandă precauție atunci când mergeți pe bicicletă, conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Comprimatele de Delstrigo conțin lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la lactoză, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Delstrigo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Delstrigo reprezintă o schemă de tratament completă administrată sub forma unui singur comprimat pentru tratamentul infecției cu virus HIV.

Cât să luați

Doza recomandată este 1 comprimat o dată pe zi. Dacă luați anumite medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de doravirină administrată. Vezi pct. „Delstrigo împreună cu alte medicamente”.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg (nu îl sfărâmați sau mestecați)
- Acest medicament poate fi administrat cu alimente sau între mese.

Dacă luați mai mult Delstrigo decât trebuie

Nu depășiți doza recomandată. Dacă în mod accidental ați luat mai mult decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Delstrigo

- Este important să nu omiteți sau să nu săriți peste administrarea dozelor de Delstrigo.
- Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă următoarea doză ar trebui luată în decurs de 12 ore, săriți peste doza pe care ați omis-o și luați următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, continuați tratamentul ca înainte.
- Nu luați o doză dublă de Delstrigo în același timp pentru a compensa doza omisă.
- Dacă nu sunteți sigur cum să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Delstrigo

Nu rămâneți fără Delstrigo. Achiziționați medicamentul pe baza prescripției sau discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a epuiza Delstrigo.

Dacă opriți administrarea Delstrigo, medicul dumneavoastră va trebui să vă verifice des starea de sănătate și să vă recomande să efectuați analize de sânge în mod regulat, timp de câteva luni, pentru a verifica infecția cu HIV. Dacă aveți atât infecție cu virus HIV cât și infecție cu virus hepatitic B, în mod special este important să nu opriți administrarea Delstrigo fără să discutați înainte cu medicul dumneavoastră. Unii pacienți au avut rezultate ale analizelor de sânge sau simptome care indicau faptul că hepatita lor s-a agravat după oprirea tratamentului cu lamivudină sau tenofovir disoproxil (două din cele trei substanțe active ale Delstrigo). Dacă tratamentul cu Delstrigo este oprit, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să reluați tratamentul pentru infecția cu virus hepatitic B. Este posibil să aveți nevoie de analize de sânge pentru a verifica cum funcționează ficatul dumneavoastră timp de 4 luni după oprirea tratamentului. La unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, oprirea tratamentului nu este recomandată, deoarece acest lucru poate duce la agravarea hepatitei existente, care poate pune viața în pericol.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Nu opriți administrarea acestui medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- vise neobișnuite, dificultate în a adormi (insomnie)
- dureri de cap, amețeli, somnolență
- tuse, simptome nazale
- greață (senzație de rău), diaree, dureri de stomac, vărsături, gaze (flatulență)
- cădere a părului, erupție trecătoare pe piele
- simptome musculare (durere, rigiditate)
- senzație de oboseală, febră

Testele de sânge pot de asemenea să arate și:

- valori crescute ale enzimelor ficatului (ALT)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- coșmaruri, depresie, anxietate, iritabilitate, confuzie, gânduri de suicid
- tulburări de concentrare, tulburări de memorie, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor, rigiditate musculară, somn de calitate slabă
- tensiune arterială mare
- constipație, disconfort la nivelul stomacului, umflare sau balonare la nivelul stomacului (distensie abdominală), indigestie, scaune moi, spasme la nivelul stomacului, tranzit intestinal accelerat, inflamație a pancreasului (pancreatită) (determinând apariția durerilor la nivelul stomacului, vărsături)
- mâncărimi
- dureri la nivelul articulațiilor, distrugere a țesutului muscular, slăbiciune musculară
- senzație de slăbiciune, stare generală de rău

Analizele de sânge pot de asemenea să arate și:

- număr scăzut de celule albe din sânge (neutropenie)
- număr scăzut de celule roșii din sânge (anemie)
- valori scăzute ale trombocitelor din sânge (puteți să sângerați cu ușurință)
- valori scăzute ale fosfatului
- valori scăzute ale potasiului din sânge
- valori crescute ale creatininei din sânge
- valori crescute ale enzimelor hepatice (AST)
- valori crescute ale lipazei
- valori crescute ale amilazei
- valori scăzute ale hemoglobinei

Durerile musculare, slăbiciunea musculară și scăderea valorilor potasiului sau fosfatului din sânge pot să apară din cauza afectării celulelor tubulare renale.

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 persoane:

- agresivitate, halucinații, dificultate de adaptare la schimbări, schimbări de dispoziție, mers în timpul somnului,
- dificultate la respirație, amigdale mărite
- senzație de evacuare incompletă după defecație
- mărire a ficatului sau ficat gras, colorare în galben a pielii sau a ochilor, durere de burtă (abdomen) provocată de inflamația de la nivelul ficatului

- inflamație a pielii provocată de alergii, înroșire a pielii la nivelul obrazilor, nasului, bărbiei sau a frunții, umflături mici sau coșuri la nivelul feței, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- slăbiciune musculară, fragilizare a oaselor (cu dureri la nivelul oaselor, uneori conducând la fracturi)
- afectare a rinichilor, pietre la rinichi, insuficiență renală, leziuni la nivelul celulelor tubulare renale, afecțiuni ale rinichilor, eliminare crescută de urină și senzație de sete
- dureri la nivelul pieptului, senzație de frig, dureri, sete

Analizele de sânge pot să arate și:

- valori scăzute ale magneziului
- acidoză lactică (exces de acid lactic în sânge)
- valori crescute ale creatinfosfokinazei

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10 000 persoane:

Analizele de sânge pot să arate și:

- insuficiență a măduvei osoase de a produce celule roșii noi (aplazie pură a liniei eritrocitare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Delstrigo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP.
- Flaconul conține un desicant care protejează comprimatele de umiditate. Este posibil să existe mai mult de un desicant în flacon. Păstrați desicantul în interiorul flaconului și nu îl aruncați până când nu ați terminat de luat toate comprimatele.
- Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Delstrigo

- Substanțele active sunt doravirină 100 mg, lamivudină 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de fumarat).
- Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică E468; acetat succinat de hipromeloză; stearat de magneziu E470b; celuloză microcristalină E460 și dioxid de siliciu coloidal anhidru E551, stearil fumarat de sodiu. Comprimatele sunt acoperite cu un înveliș filmat care conține următoarele componente: ceară carnauba E903; hipromeloză E464; oxid galben de fer E172; lactoză monohidrat; dioxid de titan E171 și triacetină E1518.

Cum arată Delstrigo și conținutul ambalajului

Delstrigo este disponibil sub formă de comprimate filmate cu formă ovală, de culoare galbenă, marcate cu sigla companiei și 776 pe una dintre fețe, cealaltă față fiind netedă.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu 30 comprimate filmate.
- 90 comprimate filmate (3 flacoane cu câte 30 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: 32(0) 27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.