

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine, 300 mg λαμβουδίνη, και 300 mg της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης που ισοδυναμεί με 245 mg της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8.6 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, ωοειδές δισκίο διαστάσεων 21.59 mm x 11.30 mm, με χαραγμένο το εταιρικό λογότυπο και το 776 στη μια πλευρά και με κενή σήμανση στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Delstrigo ενδείκνυται για την θεραπεία σε ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 χωρίς προηγούμενη ή υπάρχουσα ένδειξη ανοχής στην κατηγορία των NNRTI, στην λαμβουδίνη, ή στην τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Delstrigo είναι ένα δισκίο των 100/300/245 mg χορηγούμενο από το στόμα άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Προσαρμογή της δόσης

Εάν το Delstrigo συγχρηγείται με ριφαμπουτίνη τότε η δόση του doravirine πρέπει να αυξηθεί στα 100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό επιτυγχάνεται προσθέτοντας ένα δισκίο doravirine των 100 mg (ως μονοθεραπεία) περίπου 12 ώρες μετά τη δόση του Delstrigo (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχρηγήση του doravirine με άλλους μέτριους CYP3A επαγωγείς δεν έχει αξιολογηθεί αλλά αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις του doravirine. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχρηγήση με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., dabrafenib, λεσινουράδη, bosentan, θειοριδαζίνη, ναφκιλλίνη, μοδαφινίλη, telotristat ethyl), τότε ένα δισκίο doravirine των 100 mg πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά τη δόση του Delstrigo (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράλειψη δόσης

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση του Delstrigo μέσα σε 12 ώρες από τον χρόνο που λαμβάνεται συνήθως τότε ο ασθενής πρέπει να λάβει το Delstrigo το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσει με το κανονικό πρόγραμμα δοσολογίας. Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση του Delstrigo για περισσότερο από 12 ώρες τότε ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την δόση που παραλείφθηκε και αντ' αυτού να λάβει την επόμενη δόση στην τακτικά προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει 2 δόσεις την κάθε φορά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του doravirine, της λαμβουδίνης και της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρειάζονται διαφορετική δόση από τους νεότερους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται ειδική φροντίδα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Delstrigo σε ενήλικες με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 50 mL/λεπτό.

Το Delstrigo δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl < 50 mL/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Το Delstrigo θα πρέπει να διακόπτεται εάν η εκτιμώμενη CrCl μειωθεί κάτω από τα 50 mL/λεπτό (βλ. Παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή του διαστήματος δόσης της λαμβουδίνης και της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία C). Δεν είναι γνωστό εάν η έκθεση στο doravirine θα αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Delstrigo δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Delstrigo πρέπει να χορηγείται από το στόμα άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και να καταπίνεται ολόκληρο (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα, αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς ενζύμων κυτοχρώματος P450 CYP3A αντενδείκνυται καθώς αναμένεται να σημειωθούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του doravirine στο πλάσμα και τα οποία ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Delstrigo (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στα ακόλουθα:

- καρβαμαζεπίνη, oxcarbazepine, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- Υπερικό (*Hypericum perforatum*)

- μιτοτάνη
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού HIV-1 με σεξουαλική επαφή, ο υπολειπόμενος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης θα πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

NNRTI υποκαταστάσεις και χρήση του doravirine

Το doravirine δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη ιολογική αποτυχία σε οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους NNRTI που ανιχνεύθηκαν κατά τη διαλογή, ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού στις μελέτες Φάσης 2b/3. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο σημείο για μείωση της ευαισθησίας, που προκύπτει από διάφορες υποκαταστάσεις NNRTI και που σχετίζεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του doravirine σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 με ενδείξεις αντοχής στην κατηγορία NNRTI.

Οξεία παρόξυνση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 και HBV λοίμωξη

Όλοι οι ασθενείς με HIV-1 θα πρέπει να εξετάζονται για την παρουσία του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) πριν την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας.

Οξεία παρόξυνση της ηπατίτιδας Β (π.χ. αντιρροπούμενη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 και HBV λοίμωξη και έχουν διακόψει τη χορήγηση λαμβουδίνης ή της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, δύο από τα συστατικά του Delstrigo. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 και HBV λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, και με κλινική και με εργαστηριακή παρακολούθηση, τουλάχιστον για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Delstrigo. Εάν ενδείκνυται, μπορεί να δικαιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας κατά της ηπατίτιδας Β, ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, καθώς η έξαρση της ηπατίτιδας μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας, μπορεί να οδηγήσει σε αντιρροπούμενη κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια.

Νέα εκδήλωση ή επιδείνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας

Η νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και του συνδρόμου Fanconi (νεφρική σωληναριακή βλάβη με σοβαρή υποφωσφαταιμία), έχει αναφερθεί με τη χρήση της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, ενός συστατικού του Delstrigo.

Το Delstrigo θα πρέπει να αποφεύγεται με ταυτόχρονη ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. υψηλή δόση ή πολλαπλά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα [ΜΣΑΦ]) (βλέπε παράγραφο 4.5). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη της χορήγησης υψηλών δόσεων ή πολλαπλών ΜΣΑΦ σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία που εμφανίστηκαν σταθεροί στην δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία και θεραπεία αντιμετώπισης νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι εναλλακτικές λύσεις στα ΜΣΑΦ θα πρέπει να εξετάζονται, εάν χρειάζεται, σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας.

Επίμονος ή επιδεινούμενος οστικός πόνος, πόνος στα άκρα, κατάγματα και/ή μυϊκός πόνος ή αδυναμία μπορεί να είναι εκδηλώσεις κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας και θα πρέπει να προτρέπει την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Συνιστάται η αξιολόγηση της εκτιμώμενης CrCl σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας και ως κλινικά κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Delstrigo. Σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έχουν βιώσει στο παρελθόν νεφρικά συμβάντα ενώ λαμβάνουν αδενοφοβίρη διπιβοξίλη, συνιστάται η εκτιμώμενη CrCl, φώσφορος ορού, γλυκόζη ούρων και πρωτεΐνη ούρων να αξιολογούνται πριν από τη έναρξη με

Delstrigo και η πιο συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση ανά ιατρική κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Delstrigo.

Η λαμβουδίνη και η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Το Delstrigo θα πρέπει να διακόπτεται εάν η εκτιμώμενη CrCl μειωθεί κάτω από τα 50 mL/λεπτό, καθώς η προσαρμογή του διαστήματος δόσης που απαιτείται για τη λαμβουδίνη και τη δισοπροξίλη της τενοφοβίρης δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οστική απώλεια και ανωμαλία ανοργανοποίησης

Οστική πυκνότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1, η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης συσχετίστηκε με ελαφρώς μεγαλύτερες μειώσεις της οστικής πυκνότητας (BMD) και αυξήσεις των βιοχημικών δεικτών του μεταβολισμού των οστών, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένο οστικό μεταβολισμό σε σχέση με τους συγκριτικούς παράγοντες. Τα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στον ορό και τα επίπεδα 1,25 βιταμίνης D ήταν επίσης υψηλότερα σε άτομα που έλαβαν δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και διατηρητικές), οι πιο έντονες μειώσεις της BMD παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια.

Τα αποτελέσματα των μεταβολών της BMD και των βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται με τη θεραπεία με δισοπροξίλη της τενοφοβίρης στην μακροχρόνια υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο κατάγματος, δεν είναι γνωστά. Η αξιολόγηση της BMD πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, οι οποίοι έχουν ιστορικό παθολογικού κατάγματος οστού ή άλλων παραγόντων κινδύνου οστεοπόρωσης ή απώλειας οστικής μάζας. Αν και η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης με ασβέστιο και Βιταμίνη D δεν μελετήθηκε, αυτή η συμπληρωματική χορήγηση μπορεί να είναι ευεργετική σε όλους τους ασθενείς. Εάν υπάρχουν υπόνοιες για οστικές ανωμαλίες, τότε η κατάλληλη γνωμάτευση πρέπει να λαμβάνεται.

Ανωμαλία ανοργανοποίησης

Περιστατικά οστεομαλάκυνσης που σχετίζονται με την κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, που εκδηλώνονται ως οστικός πόνος ή πόνος στα άκρα και που μπορεί να συμβάλλουν σε κατάγματα, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη χρήση της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης. Αρθραλγίες και μυϊκός πόνος ή αδυναμία έχουν επίσης αναφερθεί σε περιπτώσεις κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Η υποφωσφαταιμία και η οστεομαλάκυνση ως απότοκα της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας που εμφανίζουν επίμονα ή επιδεινούμενα συμπτώματα οστών ή μυών κατά τη λήψη προϊόντων που περιέχουν δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με άλλα αντιικά προϊόντα

Το doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ή αλαφεναμίδη της τενοφοβίρης ή με αδενοφοβίρη διπιβοξίλη (βλέπε παράγραφο 4.5). Το doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με doravirine, εκτός εάν απαιτείται για την προσαρμογή της δόσης (π.χ. με ριφαμπουτίνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Χρήση με CYP3A επαγωγείς

Συνιστάται προσοχή στη συνταγογράφηση του doravirine με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν την έκθεση του doravirine (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας. Κατά την αρχική φάση του συνδυασμού της αντιρετροϊκής αγωγής, οι ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται μπορεί να

αναπτύξουν μια φλεγμονώδη απόκριση σε δύσκολες ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως λοίμωξη από *Mycobacterium avium*, κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ή φυματίωση) και οι οποίες μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω αξιολόγηση και θεραπεία.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πολυμυοσίτιδα, και σύνδρομο Guillain-Barre) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος; ωστόσο, ο χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και μπορούν να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λακτόζη

Το Delstrigo περιέχει λακτόζη (ως μονοϋδρική). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Delstrigo είναι ένα πλήρες θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV-1; επομένως, το Delstrigo δεν πρέπει να χορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Delstrigo περιέχει doravirine, λαμβουδίνη και δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, συνεπώς οι τυχόν αλληλεπιδράσεις που εντοπίστηκαν για αυτές της ουσίες ξεχωριστά είναι σχετικές με το Delstrigo και παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο doravirine, λαμβουδίνη, και δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Doravirine

Το Doravirine μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A αναμένεται να επηρεάσουν την κάθαρση του doravirine (βλ. παράγραφο 5.2). Το doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς ενζύμων του CYP3A καθώς αναμένεται σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων του doravirine στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.3 και 5.2).

Η συγχωρήγηση με τον μέτριο επαγωγέα του CYP3A την ριφαμπουτίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις του doravirine (βλ. Πίνακα 1). Όταν το Delstrigo συγχωρηγείται με ριφαμπουτίνη, πρέπει να χορηγείται ημερησίως δόση των 100 mg του doravirine περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγχωρήγηση doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν έχει αξιολογηθεί αλλά αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις του doravirine. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχωρήγηση με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. dabrafenib, λεσινουράδη, bosentan, θειοριδαζίνη, ναφκυλίνη, μοδαφινίλη, telotristat ethyl), πρέπει να χορηγηθεί μια δόση doravirine των 100 mg ημερησίως, 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγχωρήγηση doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης και των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του doravirine στο πλάσμα. Ωστόσο, δεν απαιτείται η προσαρμογή της δόσης όταν το doravirine συγχωρηγείται με αναστολείς του CYP3A.

Λαμβουδίνη

Επειδή η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς μέσω ενός συνδυασμού σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής έκκρισης (βλ. παράγραφο 5.2), η συγχωρήγηση του doravirine/λαμβουδίνη /δισοπροξίλη της τενοφοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική

λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Επειδή η τενοφοβίρη αποβάλλεται από τους νεφρούς μέσω ενός συνδυασμού σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής έκκρισης (βλ. παράγραφο 5.2), η συγχορήγηση του doravirine/ λαμβουδίνη /δισοπροξίλη της τενοφοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών OAT 1, OAT 3 ή MRP4, μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στον ορό.

Λόγω του συστατικού της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης του doravirine /λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να αποφεύγεται με ταυτόχρονη ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, ακυκλοβίρη, cidofovir, γανσυκλοβίρη, valacyclovir, βαλγκανκυκλοβίρη, αμινογλυκοσίδες (π.χ. γενταμυκίνη), και υψηλών δόσεων ή πολλαπλών ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις του doravirine, της λαμβουδίνης και της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Doravirine

Το doravirine σε δόση 100 mg άπαξ ημερησίως δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που εξαρτώνται από τις πρωτεΐνες μεταφοράς για την απορρόφηση και/ή αποβολή ή που μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP.

Ωστόσο, η συγχορήγηση του doravirine και του ευαίσθητου υποστρώματος μιδαζολάμης του CYP3A οδήγησε σε μείωση της έκθεσης σε μιδαζολάμη κατά 18%, υποδηλώνοντας ότι το doravirine μπορεί να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP3A. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν συγχορηγείται το doravirine με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A που έχουν επίσης στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. tacrolimus και sirolimus).

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP.

Τενοφοβίρη

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης της τενοφοβίρης, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της τενοφοβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση των CYP, είναι μικρή.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις καθιερωμένες και άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με τα μεμονωμένα συστατικά του Delstrigo, αλλά δεν είναι πλήρης (η αύξηση συμβολίζεται ως ↑, η μείωση συμβολίζεται ως ↓ και καμία αλλαγή ως ↔). Για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με την δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ή τη λαμβουδίνη, (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Delstrigo και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Παράγοντες Μείωσης Οξύτητας		
αντιόξινο (πόσιμο εναιώρημα υδροξειδίου αργιλίου και μαγνησίου) (20 ml άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ doravirine AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
παντοπραζόλη (40 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↓ doravirine AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ομεπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ doravirine	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης		
λισινοπρίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ λισινοπρίλη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αντιανδρογόνα		
enzalutamide	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Αντιβιοτικά		
ναφκιλλίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Αντισπασμωδικά		
καρβαμαζεπίνη οξυκαρβαζεπίνη φαινοβαρβιτάλη φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Αντιδιαβητικά		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
μετφορμίνη (1000 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ μετφορμίνη AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.94 (0.86, 1.03)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
καναγλιφλοζίνη λιραγλουτίδη σιταγλιπτίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ καναγλιφλοζίνη ↔ λιραγλουτίδη ↔ σιταγλιπτίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αντιδιαρροϊκά		
telotristat ethyl	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Ουρικοουρικοί και κατά της Ουρικής νόσου Παράγοντες		
λεσινουράδη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Αντιμυκοβακτηριακά		
Εφάπαξ δόση ριφαμπικίνης (600 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση) Πολλαπλή δόση ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01) ↓ doravirine AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
rifapentine	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Expected: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχρόνηση αντενδείκνυται.
ριφαμπουτίνη (300 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↓ doravirine AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (Επαγωγή του CYP3A)	Εάν το doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης συγχρορηγείται με ριφαμπουτίνη, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Αντινεοπλασματικά		
μιτοτάνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχρόνηση αντενδείκνυται.
Αντιψυχωσικά		
θειοριδαζίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχρόνηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχρόνηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Αντιμυκητιασικοί Παράγοντες Αζολών		
κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↑ doravirine AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
φλουконаζόλη ιτρακοναζόλη ποσακοναζόλη βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↑ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
διλτιαζέμη βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↑ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Θεραπεία Κυστικής Ίνωσης		
lumacaftor	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Ανταγωνιστές Υποδοχέων Ενδοθηλίνης		
bosentan	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
Αντιικοί Παράγοντες Ηπατίτιδας C		
<p>elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir άπαξ ημερησίως + 200 mg grazoprevir άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>↑ doravirine AUC 1.56 (1.45, 1.68) C_{max} 1.41 (1.25, 1.58) C₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (Αναστολή του CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0.96 (0.90, 1.02) C_{max} 0.96 (0.91, 1.01) C₂₄ 0.96 (0.89, 1.04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1.07 (0.94, 1.23) C_{max} 1.22 (1.01, 1.47) C₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.</p>
<p>ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir εφάπαξ δόση + 400 mg sofosbuvir εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>↑ doravirine AUC 1.15 (1.07, 1.24) C_{max} 1.11 (0.97, 1.27) C₂₄ 1.24 (1.13, 1.36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0.92 (0.80, 1.06) C_{max} 0.91 (0.80, 1.02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1.04 (0.91, 1.18) C_{max} 0.89 (0.79, 1.00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1.03 (0.98, 1.09) C_{max} 1.03 (0.97, 1.09)</p> <p>Αναμένεται: ↑ tenofovir</p>	<p>Οι ασθενείς που λαμβάνουν doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p>
<p>sofosbuvir/velpatasvir</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine ↑ τενοφοβίρη</p>	<p>Οι ασθενείς που λαμβάνουν doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ταυτόχρονα με το sofosbuvir/velpatasvir θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
sofosbuvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
daclatasvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης..
ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη και dasabuvir +/-ριτοναβίρη	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.</p> <p>Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A λόγω ριτοναβίρης)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ doravirine	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
glecaprevir, pibrentasvir	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↑ doravirine (Αναστολή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ριμπαβιρίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ doravirine	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φυτικά Συμπληρώματα		
Υπερικό (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
HIV αντιικοί παράγοντες		
δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (300 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
λαμβουδίνη + δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (300 mg λαμβουδίνη εφάπαξ δόση + 245 mg δισοπροξίλη της τενοφοβίρης εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.96 (0.87, 1.06) C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) C ₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ lamivudine AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.92 (0.81, 1.05) ↔ tenofovir AUC 1.11 (0.97, 1.28) C _{max} 1.17 (0.96, 1.42)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ανοσοκατασταλτικά		
tacrolimus sirolimus	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Επαγωγή του CYP3A)	Παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις του tacrolimus και του sirolimus στο αίμα καθώς μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης αυτών των παραγόντων.
Αναστολείς της Κινάσης		
dabrafenib	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.
Διάφορα		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
διάλυμα σορβιτόλης (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/λαμιβουδίνη	εφάπαξ δόση πόσιμου διαλύματος λαμιβουδίνης 300 mg λαμιβουδίνη AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Όταν είναι δυνατόν, αποφύγετε τη χρόνια συγχορήγηση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες ωσμωτικές πολυαλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Εξετάστε συχνότερα την παρακολούθηση του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρόνια συγχορήγηση.
Οπιοειδή Αναλγητικά		
μεθαδόνη (20-200 mg άπαξ ημερησίως εξατομικευμένη δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↓ doravirine AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-μεθαδόνη AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-μεθαδόνη AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
βουπρενορφίνη ναλοξόνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ βουπρενορφίνη ↔ ναλοξόνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Απο Στόματος Αντισυλληπτικά		
0.03 mg αιθινυλοιστραδιόλη/ 0.15 mg λεβονοργεστρέλη εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως	↔ αιθινυλοιστραδιόλη AUC 0.98 (0.94, 1.03) C _{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ λεβονοργεστρέλη AUC 1.21 (1.14, 1.28) C _{max} 0.96 (0.88, 1.05)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα Επίπεδα Φαρμακευτικών Προϊόντων Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (90% CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης
norgestimate/αιθινυλοιστραδιόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ norgestimate/αιθινυλοιστραδιόλη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ψυχοδιεγερτικά		
μοδαφινίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μια δόση doravirine των 100 mg, πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως, περίπου 12 ώρες μετά την δόση doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.
Κατασταλτικά/Υπνωτικά		
μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση, doravirine 120 mg άπαξ ημερησίως)	↓ μιδαζολάμη AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Στατίνες		
ατορβαστατίνη (20 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ ατορβαστατίνη AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ροσουβαστατίνη σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με doravirine ή doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Αναμένεται: ↔ ροσουβαστατίνη ↔ σιμβαστατίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή CI = Διάστημα εμπιστοσύνης; SD = εφάπαξ δόση; QD = άπαξ ημερησίως; BID = Δύο φορές ημερησίως *AUC _{0-∞} για εφάπαξ δόση, AUC ₀₋₂₄ για Μία φορά ημερησίως.		

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του doravirine σε έγκυες γυναίκες. Τα δεδομένα από σχετικά μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (πάνω από 3.000 αποτελέσματα έκβασης εγκυμοσύνης από το πρώτο τρίμηνο) που λαμβάνουν το μεμονωμένο δραστικό συστατικό λαμιβουδίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, δεν καταδεικνύει τοξική δυσμορφία. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη δυσμορφίας ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με τη δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

Μητρώο κήσεων υπό Αντιρετροϊκή θεραπεία

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβρυο ασθενών που εκτίθενται σε αντιρετροϊκούς παράγοντες κατά την διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρώο Κήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συνιστάται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Μελέτες σε ζώα με doravirine δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Μελέτες σε ζώα με δισοπροξίλη της τενοφοβίρης δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Μελέτες σε ζώα με λαμβουδίνη έδειξαν αύξηση στους πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους σε κουνέλια αλλά όχι σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Η μετάδοση της λαμβουδίνης μέσω του πλακούντα έχει αποδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα στους ανθρώπους. Η λαμβουδίνη μπορεί να αναστείλει την αναπαραγωγή κυτταρικού DNA (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Ως προληπτικό μέτρο, προτιμάται η αποφυγή χρήσης του Delstrigo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το doravirine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του doravirine στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η λαμβουδίνη έχει εντοπιστεί σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν από γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία. Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρας/παιδιού που έλαβαν θεραπεία για HIV, οι συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο πλάσμα θηλαζόντων βρεφών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία για HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας), και σταδιακά μειώθηκαν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα βρέφη έφθασαν στην ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της λαμβουδίνης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Η τενοφοβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της τενοφοβίρης στα νεογνά/βρέφη.

Εξαιτίας του ενδεχομένου μετάδοσης του ιού HIV-1 και της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να συσταθεί στις μητέρες να μην θηλάζουν αν λαμβάνουν το Delstrigo.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα για την επίδραση του Delstrigo στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν βλαβερές συνέπειες του doravirine, της λαμβουδίνης ή της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης σε σχέση με τη γονιμότητα σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από ότι στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Delstrigo μπορεί να επηρεάσει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι αναφέρθηκαν κόπωση, ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια αγωγής με Delstrigo (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με το doravirine ήταν η ναυτία (4 %), και η κεφαλαλγία (3 %).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία, παρουσιάζονται παρακάτω ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα. Για κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση του doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές	ουδετεροπενία*, αναιμία*, θρομβοπενία*
Πολύ σπάνιες	απλασία της ερυθράς σειράς*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Σπάνιες	εξάνθημα φλυκταινώδες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές	υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία*
Σπάνιες	υπομαγνησιαιμία, γαλακτική οξέωση*
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	ανώμαλα όνειρα, αϋπνία ¹ ,
Όχι συχνές	εφιάλτης, κατάθλιψη ² , άγχος ³ , ευερεθιστότητα, συγχυτική κατάσταση, ιδεασμός αυτοκτονίας,
Σπάνιες	επιθετικότητα, ψευδαισθηση, διαταραχή προσαρμογής, μεταβολή διάθεσης, υπνοβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
Όχι συχνές	διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία, υπέρταση, κακή ποιότητα ύπνου
Πολύ σπάνιες	περιφερική νευροπάθεια (ή παραισθησία)*
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	βήχας*, ρινικά συμπτώματα*
Σπάνιες	δύσπνοια, υπερτροφία αμυγδαλών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος ⁴ , εμετός, μετεωρισμός
Όχι συχνές	δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία ⁵ , διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, κόπρανα μαλακά ⁶ , διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα ⁷ , παγκρεατίτιδα*
Σπάνιες	τεινεσμός ορθού,
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Σπάνιες	ηπατική στεάτωση*, ηπατίτιδα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	αλωπεκία*, εξάνθημα ⁸
Όχι συχνές	κνησμός
Σπάνιες	αλλεργική δερματίτιδα, ροδόχρους ακμή αγγειοίδημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	μυϊκές διαταραχές*
Όχι συχνές	μυαλγία, αρθραλγία, ραβδομύλυση* [†] , μυϊκή

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	αδυναμία* [†]
Σπάνιες	μυοσκελετικός πόνος, οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα)*, μυοπάθεια*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	αυξημένη κρεατινίνη*, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)*
Σπάνιες	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική διαταραχή, λίθος ουροφόρων οδών, νεφρολιθίαση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια*, νεφρική ανεπάρκεια*, οξεία σωληναριακή νέκρωση*, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας)*, νεφρογενής άποιος διαβήτης*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	κόπωση, πυρετός*
Όχι συχνές	καταβολή, αίσθημα κακουχίας
Σπάνιες	πόνος του θώρακα, ρίγη, πόνος, δίψα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης ⁹
Όχι συχνές	αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, λιπάση αυξημένη, αμυλάση αυξημένη, αιμοσφαιρίνη μειωμένη
Σπάνιες	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη
<p>*Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με το doravirine από τις κλινικές μελέτες Φάσης 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), αλλά περιλαμβάνεται στον παρόντα πίνακα ως ανεπιθύμητη ενέργεια με βάση την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των 3TC ή/και TDF. Η κατηγορία υψηλότερων συχνοτήτων που αναφέρεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 3TC ή TDF χρησιμοποιείται.</p> <p>[†] Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με την δισπροξίλη της τενοφοβίρης στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.</p> <p>¹ Η απνία περιλαμβάνει: απνία, αρχική απνία και διαταραχή ύπνου.</p> <p>² Η κατάθλιψη περιλαμβάνει: κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, μείζονα κατάθλιψη και επιμένουσα καταθλιπτική διαταραχή.</p> <p>³ Το άγχος περιλαμβάνει: άγχος και γενικευμένη αγχώδης διαταραχή.</p> <p>⁴ Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει: κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.</p> <p>⁵ Η κοιλιακή δυσφορία περιλαμβάνει: κοιλιακή δυσφορία και επιγαστρική δυσφορία.</p> <p>⁶ Τα μαλακά κόπρανα περιλαμβάνουν: μαλακά κόπρανα και μη φυσιολογικά κόπρανα.</p> <p>⁷ Η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνει: διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα και συχνές κενώσεις.</p> <p>⁸ Το εξάνθημα περιλαμβάνει: εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες και κνίδωση.</p> <p>⁹ Η αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης περιλαμβάνει: αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης και ηπατοκυτταρική βλάβη.</p>	

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την

έναρξη της CART, μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξή τους ποικίλλει πολύ και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, μόνο με την δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής γαλακτικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Doravirine

Δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφόρηση για πιθανά οξεία συμπτώματα και ενδείξεις για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με doravirine.

Λαμβουδίνη

Επειδή μια αμελητέα ποσότητα λαμβουδίνης απομακρύνθηκε μέσω αιμοκάθαρσης (4 ώρες), συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης και αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης, δεν είναι γνωστό εάν η συνεχής αιμοδιάλυση θα παρείχε κλινικό όφελος σε ένα συμβάν υπερδοσολογίας της λαμβουδίνης.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης αφαιρείται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Μετά από μία δόση 245 mg δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, μια περίοδος αιμοδιύλισης 4 ωρών απομάκρυνε περίπου το 10 % της χορηγούμενης δόσης της τενοφοβίρης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιικά φάρμακα για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J05AR24

Μηχανισμός δράσης

Doravirine

Το doravirine είναι ένας πυριδινόνος αναστολέας της μη-νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1 και αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού HIV-1 μέσω μη-ανταγωνιστικής αναστολής της HIV-1 ανάστροφης μεταγραφάσης (RT). Το doravirine δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α , β , και την μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση γ .

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο. Ενδοκυτταρικά, η λαμβουδίνη φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη του τριφωσφορικού του 5, την τριφωσφορική λαμβουδίνη (3TC TP). Ο κύριος τρόπος δράσης του 3TC-TP είναι η αναστολή της RT μέσω τερματισμού της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση του νουκλεοσιδικού αναλόγου.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης είναι ένας άκυκλος νουκλεοζιτής φωσφονικός διεστέρας ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης απαιτεί αρχική υδρόλυση διεστέρα για μετατροπή της σε τενοφοβίρη και επακόλουθες φωσφορυλιώσεις από κυτταρικά ένζυμα για τον σχηματισμό διφωσφορικής τενοφοβίρης. Η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλει τη δραστηριότητα της HIV-1 RT με ανταγωνισμό δέσμευσης στο φυσικό υπόστρωμα της τριφωσφορικής δεοξυαδενοσίνης 5' καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης είναι ένας ασθενής αναστολέας των θηλαστικών DNA πολυμερασών α, β και της μιτοχονδριακής DNA πολυμεράσης γ.

Αντιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Doravirine

Το doravirine παρουσίασε μια τιμή EC_{50} του 12.0 ± 4.4 nM έναντι εργαστηριακών ικών στελεχών άγριου τύπου του HIV-1 όταν εξετάστηκαν με την παρουσία 100 % ανθρώπινου ορού χρησιμοποιώντας MT4-GFP κύτταρα δείκτες. Το doravirine εμφάνισε αντιική δραστηριότητα έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) με τιμές EC_{50} να κυμαίνονται από 1.2 nM έως 10.0 nM. Η αντιική δράση του doravirine δεν ήταν ανταγωνιστική όταν συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

Λαμβουδίνη

Η αντιική δράση της λαμβουδίνης έναντι του HIV-1 αξιολογήθηκε σε έναν αριθμό κυτταρικών γραμμών που περιλάμβαναν μονοκύτταρα και μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs) χρησιμοποιώντας πρότυπους προσδιορισμούς ευαισθησίας. Οι τιμές EC_{50} ήταν στο εύρος από 0.003 έως 15 μM (1 μM = 0,23 μικρογραμμάρια ανά mL). Οι διάμεσες EC_{50} τιμές της λαμβουδίνης ήταν 60 nM (εύρος: 20 έως 70 nM), 35 nM (εύρος: 30 έως 40 nM), 30 nM (εύρος: 20 έως 90 nM), 20 nM (εύρος: 3 έως 40 nM), 30 nM (εύρος: 1 έως 60 nM), 30 nM (εύρος: 20 έως 70 nM), 30 nM (εύρος: 3 έως 70 nM) και 30 nM (εύρος: 20 έως 90 nM) κατά των HIV-1 κλάδων AG και της ομάδας O (n = 3 εκτός n = 2 για τον κλάδο B), αντίστοιχα. Η ριμπαβιρίνη (50 μM) που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό HCV μείωσε την αντιική HIV-1 δράση της λαμβουδίνης κατά 3,5 φορές στα κύτταρα MT-4.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Η αντιική δράση της τενοφοβίρης, έναντι εργαστηριακών και κλινικών απομονωμένων στελεχών του HIV-1, αξιολογήθηκε σε T λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, πρωτεύοντα μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Οι τιμές EC_{50} για της τενοφοβίρη ήταν στο εύρος από 0,04 σε 8,5 μM . Η τενοφοβίρη παρουσίασε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,5 σε 2,2 μM).

Αντοχή

Σε καλλιέργεια Κυττάρων

Doravirine

Στελέχη ανθεκτικά στο doravirine επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια ξεκινώντας από άγριο τύπο HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων, καθώς και NNRTI-ανθεκτικό HIV-1. Οι προκληθείσες υποκαταστάσεις αμινοξέων της RT που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L και Y318F. Οι συχνες NNRTI-ανθεκτικές μεταλλάξεις δεν επιλέχθηκαν στην *in vitro* μελέτη. V106A (αποδίδοντας μια αλλαγή περίπου στο 19) εμφανίστηκε ως μια αρχική υποκατάσταση στον υπότυπο ιού B, και V106A ή M στον υπότυπο A και C του ιού. Στη συνέχεια προέκυψαν υποκαταστάσεις των F227(L/C/V) ή L234I επιπροσθέτως με τις υποκαταστάσεις V106 (οι διπλές μεταλλάξεις οδήγησαν σε μια αλλαγή >100).

Λαμβουδίνη

Οι ανθεκτικές στην λαμβουδίνη παραλλαγές του HIV-1 επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια και

σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη. Η γονοτυπική ανάλυση έδειξε ότι η αντοχή οφειλόταν σε συγκεκριμένη υποκατάσταση αμινοξέων στην HIV-1 RT στο κωδικόνιο 184 αλλάζοντας τη μεθειονίνη σε είτε ισολευκίνη ή σε βαλίνη (M184V/I).

Δισπροξίλη της τενοφοβίρης

Τα απομονωμένα στελέχη HIV-1 που επιλέχθηκαν από την τενοφοβίρη, εξέφρασαν μια υποκατάσταση K65R στην HIV-1 RT και έδειξαν μια μείωση 2-4 φορές στην ευαισθησία στην τενοφοβίρη. Επιπλέον, η υποκατάσταση του K70E στην HIV-1 RT που είχε επιλεγεί από την τενοφοβίρη είχε ως αποτέλεσμα να οδηγήσει σε μια μειωμένη, χαμηλού επιπέδου, ευαισθησία στην αβακαβίρη, την εμτρισιταβίνη, τη λαμβουδίνη και την τενοφοβίρη.

Σε κλινικές δοκιμές

Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν Doravirine

Οι κλινικές μελέτες Φάσης 3, DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD, περιελάμβαναν ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (n = 747) όπου οι παρακάτω υποκαταστάσεις NNRTI ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού 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.

Η ακόλουθη de novo αντοχή παρατηρήθηκε στο υποσύνολο ανάλυσης αντοχής (δοκιμαζόμενοι με HIV-1 RNA μεγαλύτερο από 400 αντίγραφα άνα mL σε ιολογική αποτυχία ή πρόωμη διακοπή από την μελέτη και έχοντας δεδομένα αντοχής).

Πίνακας 3: Ανάπτυξη αντοχής έως την εβδομάδα 96 σε πληθυσμό με ιολογική αποτυχία βάση πρωτοκόλλου + σε πληθυσμό με πρόωμη διακοπή της θεραπείας

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r+ NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Επιτυχής γονότυπος, n	15	18	32	33
Γονοτυπική αντοχή στο				
DOR ή έλεγχος (DRV ή EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Βασική θεραπεία NRTI	2**	0	6	5
M184I/V μόνο	2	0	4	4
K65R μόνο	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs στο DOR σκέλος: FTC/TDF (333) ή ABC/3TC (50); NRTIs στο DRV+r σκέλος: FTC/TDF (335) ή ABC/3TC (48) **Στα άτομα χορηγήθηκε FTC/TDF ABC= αβακαβίρη; FTC= εμτρισιταβίνη; DRV= δαρουναβίρη; r= ριτοναβίρη				

Οι προκληθείσες σχετιζόμενες υποκαταστάσεις αντοχής του doravirine της RT περιελάμβαναν μία ή και περισσότερες από τις ακόλουθες: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, και Y318Y/F.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς

Η μελέτη DRIVE-SHIFT περιελάμβανε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς (N = 670) χωρίς ιστορικό αποτυχίας της θεραπείας (βλ. παράγραφο, Κλινική εμπειρία). Μια τεκμηριωμένη απουσία γονοτυπικής αντοχής (πριν από την έναρξη της πρώτης θεραπείας) στο doravirine, τη λαμβουδίνη και την τενοφοβίρη ήταν μέρος των κριτηρίων ένταξης για ασθενείς που άλλαξαν από PI- ή INI-θεραπευτικό σχήμα. Οι NNRTI υποκαταστάσεις αποκλεισμού ήταν εκείνες που αναφέρονται παραπάνω (DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD), με εξαίρεση τις υποκαταστάσεις RT K103N,

G190A και Y181C (αποδεκτές στη DRIVE-SHIFT). Η τεκμηρίωση της γονοτυπικής αντοχής πριν τη θεραπεία δεν ήταν απαραίτητη για ασθενείς που άλλαξαν από ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε NNRTI.

Στην κλινική μελέτη DRIVE-SHIFT, κανένα άτομο δεν εμφάνισε γονοτυπική ή φαινοτυπική αντοχή σε DOR, 3TC ή TDF κατά τη διάρκεια των αρχικών 48 εβδομάδων (άμεση εναλλαγή θεραπείας, N=447) ή 24 εβδομάδων (καθυστερημένη εναλλαγή θεραπείας, N=209) της θεραπείας με Delstrigo. Ένα άτομο ανέπτυξε RT M184M/I μετάλλαξη και φαινοτυπική αντοχή στα 3TC και FTC κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το βασικό θεραπευτικό τους σχήμα. Κανένα από τα 24 άτομα (11 στην ομάδα άμεσης εναλλαγής θεραπείας, 13 στην ομάδα καθυστερημένης εναλλαγής θεραπείας) με μεταλλάξεις NNRTI κατά την έναρξη (RT K103N, G190A ή Y181C) δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48 ή κατά τη διακοπή.

Διασταυρούμενη αντοχή

Δεν καταδείχθηκε σημαντική διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ παραλλαγών HIV-1 ανθεκτικών στο doravirine και της λαμβουδίνη/εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη ή μεταξύ παραλλαγών ανθεκτικών στη λαμβουδίνη ή τενοφοβίρη και του doravirine.

Doravirine

Το doravirine έχει αξιολογηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με αντοχή σε NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); Όλοι οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι στα <40 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο σημείο για τη μείωση της ευαισθησίας, που προκύπτει από διάφορες υποκαταστάσεις NNRTI και που σχετίζεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Εργαστηριακά στελέχη του HIV-1 που υποθάλπουν τις συχνές NNRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις K103N, Y181C, ή K103N/Y181C υποκαταστάσεις της RT, παρουσίασαν μια μείωση μικρότερη από 3 φορές στην ευαισθησία στο doravirine σε σύγκριση με τον ιό άγριου τύπου όταν αξιολογήθηκαν με την παρουσία 100 % ανθρώπινου ορού (NHS). Σε *in vitro* μελέτες το doravirine ήταν σε θέση να καταστείλει τις ακόλουθες NNRTI-σχετιζόμενες υποκαταστάσεις; K103N, Y181C, και G190A σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Μια ομάδα 96 ποικίλων κλινικά απομονωμένων στελεχών που περιείχαν NNRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις αξιολογήθηκαν για την ευαισθησία τους στο doravirine με την παρουσία 10 % βόειου εμβρυϊκού ορού. Κλινικά απομονωμένα στελέχη που περιείχαν την Y188L υποκατάσταση ή τις V106 υποκαταστάσεις σε συνδυασμό με τις A98G, H221Y, P225H, F227C ή Y318F παρουσίασαν μια μεγαλύτερη από 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο doravirine. Άλλες υποκαταστάσεις οδήγησαν σε μια αλλαγή 5-10 φορές (G190S (5.7), K103N/P225H (7.9), V108I/Y181C, Y181V (5.1)). Η κλινική σημασία μιας 5-10 φορές μειωμένης ευαισθησίας, δεν είναι γνωστή.

Οι θεραπευτικά σχετιζόμενες ανθεκτικές υποκαταστάσεις του Doravirine μπορεί να προσδίδουν διασταυρούμενη αντοχή στην εφαιβιρένη, ριλπιβιρίνη, νεβιραπίνη και ετραβιρίνη. Απο τα 7 άτομα που παρουσίασαν υψηλά επίπεδα αντοχής στο doravirine κατά την διάρκεια των πιλοτικών μελετών, 6 είχαν φαινοτυπική αντοχή στην EFV και στην νεβιραπίνη, 3 στην ριλπιβιρίνη και 2 είχαν μερική αντοχή στην ετραβιρίνη με βάση τη δοκιμασία Monogram Phenosense.

Λαμβουδίνη

Έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των NRTIs. Η υποκατάσταση M184I /V αντοχής στη λαμβουδίνη προσδίδει αντοχή στην εμτρισιταβίνη. Τα ανθεκτικά στη λαμβουδίνη μεταλλαγμένα στελέχη του HIV-1 παρουσίασαν επίσης διασταυρούμενη αντοχή στη διδανοσίνη (ddI). Σε ορισμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με ζιδοβουδίνη και διδανοσίνη, εμφανίστηκαν στελέχη που είναι ανθεκτικά σε πολλαπλούς αναστολείς RT, συμπεριλαμβανομένης της λαμβουδίνης.

Δισοπροζίλη της τενοφοβίρης

Έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των NRTIs. Η υποκατάσταση του K65R σε HIV 1 RT που επιλέχθηκε από την τενοφοβίρη επιλέχθηκε επίσης σε μερικούς ασθενείς με HIV-1 που υποβλήθηκαν σε αγωγή με αβακαβίρη ή διδανοσίνη. Τα απομονωμένα στελέχη HIV-1, με την υποκατάσταση K65R έδειξαν επίσης μειωμένη ευαισθησία στην εμτρισιταβίνη και στη λαμβουδίνη.

Συνεπώς, η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αυτών των NRTIs μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς των οποίων ο ιός περιθάλπει την υποκατάσταση του K65R. Η υποκατάσταση K70E που επιλέχθηκε κλινικά από την δισοπροξίλη της τενοφοβίρης οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία στη αβακαβίρη, διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη και τενοφοβίρη. Απομονωμένα στελέχη του HIV-1 από ασθενείς (n = 20) των οποίων ο HIV-1 παρουσίασε μια μέση τιμή υποκαταστάσεων τύπου 3 ζιδοβουδίνης συσχετιζόμενες RT αντικαταστάσεις αμινοξέων (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ή K219Q/E/N) έδειξε μια μείωση της ευαισθησίας στην τενοφοβίρη της τάξης του 3.1. Στα άτομα των οποίων ο ιός εξέφραζε υποκατάσταση με L74V RT χωρίς υποκαταστάσεις συσχετιζόμενες με αντοχή στη ζιδοβουδίνη (n = 8) είχαν μειωμένη ανταπόκριση στην δισοπροξίλη της τενοφοβίρης. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς των οποίων ο ιός εξέφραζε υποκατάσταση με Y115F (n = 3), υποκατάσταση Q151M (n = 2) ή προσθήκη T69 (n = 4) σε HIV-1 RT και όπου όλοι τους είχαν μειωμένη ανταπόκριση στις κλινικές δοκιμές.

Κλινική εμπειρία

Ενήλικα άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του doravirine βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 3, (DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (n = 1494). Ανατρέξτε στην ενότητα Αντοχή για υποκαταστάσεις NNRTI που ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού.

Στην μελέτη DRIVE-FORWARD, 766 δοκιμαζόμενοι τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση είτε doravirine 100 mg ή δαρουναβίρη + ριτοναβίρη 800+100 mg άπαξ ημερησίως, κάθε μια σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (FTC/TDF) ή αβακαβίρη/λαμβουδίνη (ABC/3TC) επιλεγμένες από τον ερευνητή. Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των δοκιμαζομένων ήταν τα 33 έτη (εύρος 18 έως 69 έτη), 86% είχαν αριθμό CD4⁺ T λεμφοκυττάρων μεγαλύτερο από 200 κύτταρα ανα mm³, 84% ήταν άνδρες, 27 % ήταν μη-λευκοί, 4 % είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C, 10 % είχε ιστορικό AIDS, 20% είχε HIV-1 RNA μεγαλύτερο από 100,000 αντίγραφα ανά mL, στο 13% είχε χορηγηθεί ABC/3TC και στο 87% είχε χορηγηθεί FTC/TDF; αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Στην μελέτη DRIVE-AHEAD, 728 δοκιμαζόμενοι τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση είτε doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ή εφαιβιρένζη/εμτρισιταβίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (EFV/FTC/TDF) άπαξ ημερησίως. Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των δοκιμαζομένων ήταν τα 31 έτη (εύρος 18 έως 70 έτη), 85 % ήταν άνδρες, 52 % ήταν μη-λευκοί, 3 % είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C, 14 % είχε ιστορικό AIDS, 21 % είχε HIV-1 RNA > 100,000 αντίγραφα ανά ml, και 12 % είχε αριθμό CD4⁺ T λεμφοκυττάρων < 200 κύτταρα ανά mm³; αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Τα αποτελέσματα των μελετών DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD κατά την εβδομάδα 48 και 96 παρατίθενται στον Πίνακα 4. Τα θεραπευτικά σχήματα του doravirine παρουσίασαν παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ των δημογραφικών και των αρχικών προγνωστικών παραγόντων.

Πίνακας 4: Απόκριση αποτελεσματικότητας (<40 αντίγραφα/mL, Snapshot προσέγγιση) στις βασικές μελέτες

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV+ r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Εβδομάδα 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Διαφορά (95 % CI)	4.2 % (-1.4%, 9.7 %)		4.1 % (-1.5 %, 9.7 %)	
Εβδομάδα 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Διαφορά (95 % CI)	7.6 % (1.0 %, 14.2 %)		3.3 % (-3.1 %, 9.6 %)	
Αποτέλεσμα Εβδομάδας 48 (<40 αντίγραφα/mL) ανά παράγοντα πριν την έναρξη της θεραπείας				
HIV-1 RNA αντίγραφα/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 %)
Αριθμός κυττάρων CD4, κύτταρα/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 %)
NRTI υποκείμενη θεραπεία				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Υπότυπος Ιού				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
μη-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Μέση Μεταβολή CD4 από τα αρχικά επίπεδα				
Εβδομάδα 48	193	186	198	188
Εβδομάδα 96	224	207	238	223

* Κατά την Εβδομάδα 96, τα άτομα με έλλειψη HIV-1 RNA αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα της εναλλαγής θεραπείας από ένα βασικό θεραπευτικό σχήμα αποτελούμενο από δύο αναστολείς νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης σε συνδυασμό με ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένους με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, ή ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη, ή NNRTI του Delstrigo αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής-επισήμανσης μελέτη (DRIVE-SHIFT), σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα /mL) στο βασικό θεραπευτικό τους σχήμα για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας και με τεκμηριωμένη απουσία υποκαταστάσεων RT που παρέχουν αντοχή στο dolutegravir, στη λαμβουδίνη και στην τενοφοβίρη (βλέπε παράγραφο Αντοχή). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε για να μεταβούν στο Delstrigo κατά την έναρξη της θεραπείας [N = 447, Ομάδα Άμεσης Εναλλαγής Θεραπείας (ΟΑΕΘ)], είτε να παραμείνουν στο βασικό θεραπευτικό τους σχήμα μέχρι την Εβδομάδα 24, οπότε μετέβησαν στο Delstrigo [N = 223, Ομάδα Καθυστερημένης Εναλλαγής Θεραπείας (ΟΚΕΘ)]. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ατόμων ήταν 43 έτη, το 16% ήταν γυναίκες και το 24% ήταν μη-λευκοί.

Στη μελέτη DRIVE-SHIFT, η άμεση μετάβαση σε Delstrigo αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη κατά την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με τη συνέχιση του βασικού θεραπευτικού σχήματος κατά την Εβδομάδα 24, όπως εκτιμήθηκε από την αναλογία των ατόμων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/mL. Τα αποτελέσματα της θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Συμβατά συγκριτικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας κατά την Εβδομάδα 24.

Πίνακας 5: Απόκριση αποτελεσματικότητας (Snapshot προσέγγιση) στη μελέτη DRIVE-SHIFT

Αποτέλεσμα	Delstrigo Απαξ Ημερησίως ΟΑΕΘ Εβδομάδα 48 N=447	Βασικό Θεραπευτικό σχήμα ΟΚΕΘ Εβδομάδα 24 N=223
HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/mL	90 %	93 %
ΟΑΕΘ-ΟΚΕΘ, Διαφορά (95 % CI)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Αναλογία (%) ατόμων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/mL ανά αγωγή κατά την έναρξη της μελέτης		
Ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Αναλογία (%) ατόμων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/mL ανά αριθμό κυττάρων CD4⁺ T λεμφοκυττάρων (κύτταρα/mm³) κατά την έναρξη		
< 200 κύτταρα/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 κύτταρα /mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 αντίγραφα/mL[†]	3 %	4 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα εντός της χρονικής περιόδου της μελέτης	8 %	3 %
Διακοπή της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου [‡]	3 %	0
Διακοπή της μελέτης λόγω διαφορετικών αιτιών [§]	4 %	3 %
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου της μελέτης αλλά συνέχισαν το φάρμακο της μελέτης	0	0
* Το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CIs) της διαφοράς θεραπείας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Mantel-Haenszel		
[†] Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν το φάρμακο μελέτης ή την μελέτη πριν την Εβδομάδα 48 για ΟΑΕΘ ή πριν την Εβδομάδα 24 για ΟΚΕΘ λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και άτομα με HIV-1 RNA ≥ 40 αντίγραφα/mL στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48 για ΟΑΕΘ και στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 24 για ΟΚΕΘ.		
[‡] Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) ή θανάτου, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου χρονικού παραθύρου.		
[§] Διαφορετικές αιτίες περιλαμβάνουν: απώλεια παρακολούθησης, μη συμμόρφωση με το φάρμακο μελέτης, απόφαση γιατρού, απόκλιση πρωτοκόλλου, απόσυρση του ατόμου.		
Βασικό θεραπευτικό σχήμα = ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (συγκεκριμένα αταζαναβίρη, δαρουναβίρη ή λοπιναβίρη), ή ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη, ή NNRTI (συγκεκριμένα εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη ή ριλπιβιρίνη), το καθένα χορηγήθηκε με δύο NRTIs.		

Διακοπή θεραπείας λόγω Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Στην μελέτη DRIVE-AHEAD παρατηρήθηκε ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος την εβδομάδα 48 για την θεραπευτική ομάδα του Delstrigo (3,0%) σε σύγκριση με την θεραπευτική ομάδα του EFV/FTC/TDF (6,6%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Delstrigo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την λοίμωξη από τον Ιό Ανοσοανεπάρκειας-1 στους ανθρώπους (HIV-1) σύμφωνα με την απόφαση βάσει του Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ), στην εγκεκριμένη ένδειξη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η χορήγηση μιας δόσης ενός δισκίου doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης σε υγιή άτομα (N = 24) σε συνθήκες νηστείας παρείχε συγκρίσιμες εκθέσεις δοραβιρίνης, λαμιβουδίνης και τενοφοβίρης με την χορήγηση δισκίων doravirine (100 mg) συν δισκία λαμιβουδίνης (300 mg) συν δισκία δισοπροξίλης της τενοφοβίρης (245 mg). Η χορήγηση ενός δισκίου Delstrigo με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε υγιή άτομα οδήγησε σε 26% αύξηση του doravirine C₂₄, ενώ η AUC και η C_{max} δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Η C_{max} της λαμιβουδίνης μειώθηκε κατά 19% με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, ενώ η AUC δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Η C_{max} της τενοφοβίρης μειώθηκε κατά 12% και η AUC αυξήθηκε κατά 27% με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Αυτές οι διαφορές στη φαρμακοκινητική δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Doravirine

Η φαρμακοκινητική του doravirine έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του doravirine είναι παρόμοιες σε υγιή άτομα και σε άτομα με λοίμωξη HIV-1. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε γενικότερα κατά την ημέρα 2 δοσολογίας άπαξ ημερησίως, με αναλογίες συσσώρευσης 1,2 έως 1,4 για τις συγκεντρώσεις AUC₀₋₂₄, C_{max} και C₂₄. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Doravirine σε σταθεροποιημένη κατάσταση έπειτα από χορήγηση 100 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, σύμφωνα με μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, παρατίθενται παρακάτω.

Παράμετρος GM (%CV)	AUC ₀₋₂₄ μM hr	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)
GM: Γεωμετρικός μέσος όρος, %CV: Γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης			

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το doravirine έχει απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα που υπολογίστηκε σε περίπου 64% για το δισκίο των 100 mg.

Κατανομή

Με βάση τη χορήγηση μίας ενδοφλέβιας μικρο-δόσης ο όγκος κατανομής του doravirine είναι 60,5 λίτρα. Το doravirine δεσμεύεται περίπου κατά 76% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, το doravirine μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A.

Αποβολή

Doravirine

Το doravirine έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής (t_{1/2}) περίπου 15 ώρες. Το doravirine αποβάλλεται κυρίως μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4. Η χολική απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να συμβάλει στην αποβολή του doravirine, αλλά αυτή η οδός απομάκρυνσης δεν αναμένεται να είναι σημαντική. Η απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμακευτικού προϊόντος μέσω των ούρων είναι μικρή.

Λαμιβουδίνη

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η λαμιβουδίνη απορροφάται ταχέως και κατανέμεται εκτεταμένα. Μετά τη χορήγηση από του στόματος πολλαπλών δόσεων λαμιβουδίνης 300 mg άπαξ

ημερησίως για 7 ημέρες σε 60 υγιή άτομα, η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης ($C_{max,ss}$) ήταν $2,04 \pm 0,54$ μικρογραμμάρια ανά mL (μέση τιμή \pm SD) και η AUC 24-ωρης σταθεροποιημένης κατάστασης ($AUC_{24,ss}$) ήταν $8,87 \pm 1,83$ mcg •ανά ώρα ανά mL. Η δέσμευση με την πρωτεΐνη του πλάσματος είναι χαμηλή.

Περίπου το 71% μιας ενδοφλέβιας δόσης λαμβουδίνης ανακτάται ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν στα ούρα. Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης είναι μια δευτερεύουσα οδός αποβολής. Στον άνθρωπο, ο μόνος γνωστός μεταβολίτης είναι ο μεταβολίτης trans-σουλφοξείδιο (περίπου 5% μιας δόσης από του στόματος μετά από 12 ώρες). Στις περισσότερες μελέτες εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ή σε υγιή άτομα με δειγματοληψία ορού για 24 ώρες μετά τη δοσολόγηση, ο παρατηρούμενος μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) κυμάνθηκε από 5 έως 7 ώρες. Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, η συνολική κάθαρση ήταν $398,5 \pm 69,1$ mL/λεπτό (μέση τιμή \pm SD).

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Μετά από χορήγηση από του στόματος μιας δόσης 245 mg δισοπροξίλης της τενοφοβίρης σε άτομα με λοίμωξη HIV-1 στη κατάσταση νηστείας, η C_{max} επιτεύχθηκε σε μία ώρα. Οι τιμές C_{max} και AUC ήταν $0,30 \pm 0,09$ μικρογραμμάρια ανά mL και $2,29 \pm 0,69$ μ g ανά ώρα ανά mL, αντίστοιχα. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της τενοφοβίρης από την δισοπροξίλη της τενοφοβίρης σε άτομα σε κατάσταση νηστείας είναι περίπου 25%. Λιγότερο από 0,7% της τενοφοβίρης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* με εύρος από 0,01 έως 25 μικρογραμμάρια ανά mL. Περίπου το 70-80% της ενδοφλέβιας δόσης τενοφοβίρης ανακτάται ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν στα ούρα εντός 72 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η τενοφοβίρη αποβάλλεται με συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής έκκρισης με νεφρική κάθαρση σε ενήλικες με CrCl μεγαλύτερη από 80 mL ανά λεπτό με $243,5 \pm 33,3$ mL ανά λεπτό (μέση τιμή \pm SD). Μετά από χορήγηση από του στόματος, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της τενοφοβίρης είναι περίπου 12 έως 18 ώρες. Σε *in vitro* μελέτες διαπιστώθηκε ότι ούτε η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ούτε η δισοπροξίλη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450.

Νεφρική δυσλειτουργία

Doravirine

Η νεφρική απέκκριση του doravirine είναι μικρή. Σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με 8 άτομα χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση μονής δόσης του doravirine ήταν 31 % υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιελάμβανε άτομα με χαμηλά επίπεδα CrCl μεταξύ 17 και 317 mL/λεπτό, η νεφρική λειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του doravirine. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Λαμβουδίνη

Μελέτες με λαμβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης κάθαρσης. Με βάση τα δεδομένα της λαμβουδίνης, το Delstrigo δεν συνιστάται για ασθενείς με CrCl <50 mL/λεπτό.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τενοφοβίρης προσδιορίστηκαν μετά τη χορήγηση μίας δόσης δισοπροξίλης της τενοφοβίρης 245 mg σε 40 ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV και εμφάνιζαν διαφορετικού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια που καθορίστηκε σύμφωνα με την αρχική τιμή CrCl (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 mL/λεπτό, ήπια με CrCl = 50-79 mL/λεπτό; μέτρια με CrCl = 30-49 mL/λεπτό και σοβαρή με CrCl = 10-29 mL/λεπτό).

Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μέση έκθεση (% CV) στην τενοφοβίρη αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng ανά ώρα/mL σε άτομα με CrCl > 80 mL/λεπτό σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng ανά ώρα/mL, 6.009 (42%) ng ανά ώρα/mL και 15.985 (45%) ng ανά ώρα/mL σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης σε ενήλικα άτομα χωρίς αιμοκάθαρση με CrCl < 10 mL/min και σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που διαχειρίζονται με περιτοναικές ή άλλες μορφές αιμοκάθαρσης, δεν έχει μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Doravirine

Το doravirine μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Δεν υπήρχε καμία κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική του doravirine σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη κατά Child Pugh βαθμολογία Β κυρίως λόγω της αυξημένης βαθμολογίας εγκεφαλοπάθειας και ασκίτη) με 8 άτομα χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία C) (βλ. παράγραφο 4.2).

Λαμβουδίνη

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λαμβουδίνης έχουν προσδιοριστεί σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβλήθηκαν με μείωση της ηπατικής λειτουργίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης δεν έχουν τεκμηριωθεί παρουσία μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης μετά από δόση δισοπροξίλης της τενοφοβίρης των 245 mg, έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης μεταξύ ατόμων με ηπατική δυσλειτουργία και υγιή άτομα.

Ηλικιωμένοι

Αν και συμπεριλήφθηκε ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω (n=36), δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του doravirine σε άτομα ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών σε μια μελέτη Φάσης 1 ή σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φύλο

Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών για το doravirine, την λαμβουδίνη και την τενοφοβίρη .

Φυλή

Doravirine

Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές φυλετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του doravirine με βάση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε υγιείς και με λοίμωξη HIV-1 άτομα.

Λαμβουδίνη

Δεν υπάρχουν σημαντικές ή κλινικά σχετικές φυλετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Υπήρξαν ανεπαρκή στοιχεία από φυλετικές και εθνικές ομάδες, εκτός της Καυκάσιας ομάδας, για τον επαρκή προσδιορισμό των πιθανών φαρμακοκινητικών διαφορών μεταξύ αυτών των πληθυσμών μετά τη χορήγηση της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Doravirine

Μελέτες αναπαραγωγής με από του στόματος χορηγούμενο doravirine, έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους και κουνέλια σε εκθέσεις περίπου 9 φορές (αρουραίοι) και 8 φορές (κουνέλια) την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD), χωρίς επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (αρουραίοι και κουνέλια) ή προ/μεταγεννητική (αρουραίοι) ανάπτυξη. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι το doravirine μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, με εμβρυϊκές συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και 40% (κουνέλια) και 52%

(αρουραίοι) από εκείνες των μητρικών συγκεντρώσεων που παρατηρούνται κατά την 20ή Ημέρα κύησης.

Το doravirine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αρουραίων που θηλάζουν μετά από του στόματος χορήγηση, με συγκεντρώσεις γάλακτος περίπου 1,5 φορές υψηλότερες από εκείνες των μητρικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ωστόσο ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά μικρές συστηματικές εκθέσεις, παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που εμφανίζονται στους ανθρώπους. Παρόμοιο αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε αρουραίους ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα, γονιμότητα, εγκυμοσύνη ή εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης μείωσε τον δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των νεογνών σε μια μελέτη περι-μεταγενετικής τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Καρκινογένεση

Doravirine

Μακροπρόθεσμες, από του στόματος, μελέτες καρκινογόνου δράσης του doravirine σε ποντικούς και αρουραίους δεν παρουσίασαν στοιχεία ενδεχόμενης καρκινογένεσης σε εκθέσεις έως 6 φορές (ποντικοί) και 7 φορές (αρουραίοι) από την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD).

Λαμβουδίνη

Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με λαμβουδίνη σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξαν σημαντικά στοιχεία καρκινογόνου δράσης σε εκθέσεις έως 12 φορές (ποντίκια) και 57 φορές (αρουραίοι) σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD).

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι είναι απίθανο να έχουν σημασία για τον άνθρωπο.

Μεταλλαξιογένεση

Doravirine

Το doravirine δεν ήταν γονοτοξικό σε μια ομάδα *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών.

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη ήταν μεταλλαξιόγonos σε έναν προσδιορισμό L5178Y λεμφώματος ποντικού και προκάλεσε ρήξη των χρωμοσωμάτων σε ένα κυτταρογενετικό προσδιορισμό με τη χρήση καλλιέργειας ανθρώπινων λεμφοκύτταρων. Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε έναν προσδιορισμό μικροβιακής μεταλλαξιογένεσης, σε έναν *in vitro* προσδιορισμό μετασχηματισμού κυττάρων, σε μια δοκιμή μικροπυρήνων σε αρουραίο, σε ένα κυτταρογενετικό προσδιορισμό του μυελού των οστών αρουραίων και σε έναν προσδιορισμό μη προγραμματισμένης σύνθεσης DNA σε ήπαρ αρουραίου.

Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

Η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ήταν μεταλλαξιόγonos σε έναν *in vitro* προσδιορισμό λεμφώματος ποντικού και παρουσίασε αρνητική μεταλλαξιόγonos δράση σε μια δοκιμή βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης (δοκιμή Ames). Σε έναν *in vivo* προσδιορισμό μικροπυρήνων σε ποντικό, η δισοπροξίλη της τενοφοβίρης παρουσίασε αρνητική μεταλλαξιόγonos δράση όταν χορηγήθηκε σε αρσενικούς ποντικούς

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Doravirine

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην γονιμότητα, την ικανότητα ζευγαρώματος ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη όταν το doravirine χορηγήθηκε σε αρουραίους έως 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους RHD.

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη δεν επιδρά στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων

Δισπροξίλη της τενοφοβίρης

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Doravirine

Η χορήγηση του doravirine σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα δεν συσχετίστηκε με κάποια τοξικότητα.

Λαμβουδίνη

Η χορήγηση λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Σε επίπεδα πολύ υψηλών δόσεων, παρατηρήθηκαν λιγότερες επιδράσεις στους δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι κλινικά σημαντικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων και ουδετεροπενία.

Δισπροξίλη της τενοφοβίρης

Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριελάμβαναν νεφρικές και οστικές μεταβολές και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς; οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε νεαρούς προσβεβλημένους πιθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση στους ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο (E551)

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Κηρός καρναούβης (E903)

Υπρομελλόζη (E464)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Λακτόζη μονοϋδρική

Τιτανίου διοξειδίου (E171)
Τριακετίνη (E1518)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη έτσι ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο και με πήγμα οξειδίου του πυριτίου ως αφυγραντικό μέσο.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ (7), της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων;
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine; 300 mg λαμιβουδίνη και 245 mg δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνεται ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Delstrigo

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα της φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine; 300 mg λαμβουδίνη και 245 mg δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Delstrigo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Delstrigo
3. Πώς να πάρετε το Delstrigo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Delstrigo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Delstrigo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Delstrigo

Το Delstrigo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV ('ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας'). Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται 'αντιρετροϊκά φάρμακα'.

Το Delstrigo περιέχει τις δραστικές ουσίες:

- Doravirine - ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)
- Λαμιβουδίνη - ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- Δισοπροξίλη της τενοφοβίρης - ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο αναστολέας της νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)

Ποια είναι η χρήση του Delstrigo

Το Delstrigo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω. Ο ιός HIV είναι ο ιός που προκαλεί το AIDS ('σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας'). Δεν πρέπει να πάρετε το Delstrigo εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι ο ιός που προκαλεί τη μόλυνση σας είναι ανθεκτικός σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του Delstrigo.

Πώς δρα το Delstrigo

Το Delstrigo λειτουργεί παρεμποδίζοντας τον ιό HIV να δημιουργήσει περισσότερους ιούς στο σώμα σας. Αυτό θα βοηθήσει:

- στο να μειωθεί η ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται το 'υπό σας φορτίο')
- στο να αυξηθεί τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται 'CD4⁺ T'. Αυτό μπορεί να ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου ή λοίμωξης, επειδή το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι ασθενές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Delstrigo

Μην πάρετε το Delstrigo:

- εάν είστε αλλεργικοί στο doravirine στην λαμβουδίνη ή στη δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου που αναφέρεται στην παράγραφο 6.
- εάν ήδη λαμβάνετε τα παρακάτω φάρμακα:
 - καρβαμαζεπίνη, oxcarbazepine, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (φάρμακα για σπασμούς)
 - ριφαμπικίνη, rifapentine (φάρμακα για την φυματίωση)
 - υπερικό (*Hypericum perforatum*, βότανο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος) ή τα προϊόντα που το περιέχουν
 - μιτοτάνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
 - enzalutamide (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη)
 - lumacaftor (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης)

Μην πάρετε το Delstrigo εάν τα παραπάνω ισχύουν για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Delstrigo. Δείτε επίσης την παράγραφο "Άλλα φάρμακα και Delstrigo"

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Delstrigo.

Μετάδοση του HIV σε άλλους

Ο ιός HIV μεταδίδεται μέσω αίματος ή μέσω σεξουαλικής επαφής με άτομο με HIV. Μπορείτε ακόμα να μεταδώσετε τον ιό HIV όταν λαμβάνετε το Delstrigo, αν και η αποτελεσματική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για το τι μπορείτε να κάνετε για να αποφύγετε την μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα

Επιδείνωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β

Εάν έχετε λοιμώξεις τόσο από ιό HIV όσο και ηπατίτιδας Β, η ηπατίτιδα Β μπορεί να επιδεινωθεί αν σταματήσετε να παίρνετε το Delstrigo. Μπορεί να χρειαστούν αιματολογικές εξετάσεις για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β με το γιατρό σας.

Νέα ή επιδείνωση προβλημάτων νεφρών, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας

Αυτό μπορεί να συμβεί σε μερικούς ανθρώπους που λαμβάνουν το Delstrigo. Θα πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος από τον γιατρό σας για τον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Delstrigo.

Οστικά προβλήματα

Αυτό μπορεί να συμβεί σε μερικούς ανθρώπους που παίρνουν το Delstrigo. Τα προβλήματα των οστών περιλαμβάνουν οστικό πόνο και μαλάκωση ή αραιώση των οστών (που μπορεί να οδηγήσουν σε κατάγματα). Μπορεί επίσης να εμφανιστεί πόνος στις αρθρώσεις ή στους μύς ή μυϊκή αδυναμία. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να κάνει πρόσθετες εξετάσεις για να ελέγξει τα οστά σας.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Αυτό μπορεί να συμβεί όταν αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε φάρμακο για τον ιό HIV, συμπεριλαμβανομένου του Delstrigo. Το ανοσοποιητικό σας σύστημα μπορεί να ενισχυθεί και να αρχίσει να καταπολεμά τις λοιμώξεις που έχουν κρυφτεί στο σώμα σας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αρχίσετε να έχετε νέα συμπτώματα μετά την έναρξη του φαρμάκου HIV.

Αυτοάνοσες διαταραχές (μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη

θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε κανέναν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Delstrigo σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί ακόμα

Άλλα φάρμακα και Delstrigo

Ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του Delstrigo και το Delstrigo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν κάποια άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει να παίρνετε με το Delstrigo. Δείτε τη λίστα στην παράγραφο "Μην πάρετε το Delstrigo".

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε τα ακόλουθα φάρμακα με το Delstrigo, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία των φαρμάκων σας:

- bosentan (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πνευμονοπάθειας)
- dabrafenib (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος)
- λεσινουράδη, (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- μοδαφινίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπνηλίας)
- ναφκιλλίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων)
- rifabutin (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- telotristat ethyl (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διάρροιας σε άτομα με σύνδρομο καρκινοειδούς)
- θειοριδαζίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια)

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να λάβετε αυτά τα φάρμακα με το Delstrigo, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει ένα δισκίο 100 mg του Delstrigo που πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά, περίπου 12 ώρες μετά τη δόση του Delstrigo.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει τα επίπεδα του αίματός σας ή να παρακολουθήσει για ανεπιθύμητες ενέργειες εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα με το Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C)
- sirolimus (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού σας μετά από μεταμόσχευση)
- sofosbuvir/velpatasvir (φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C)
- tacrolimus (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού σας μετά από μεταμόσχευση)
- φαρμακευτικά προϊόντα (συνήθως υγρά) που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαρώδεις αλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλιτόλη), εάν λαμβάνονται τακτικά

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης του Delstrigo. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Delstrigo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό

συμβαίνει επειδή δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν είναι γνωστό εάν το Delstrigo θα βλάψει το μωρό σας ενώ είστε έγκυος.

Οι γυναίκες με HIV δεν θα πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τον καλύτερο δυνατό τρόπο να ταΐζετε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή οδηγείτε με ποδήλατο ή χειρίζεστε μηχανές εάν αισθάνεστε κούραση, ζάλη ή υπνηλία μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου

Τα δισκία Delstrigo περιέχουν λακτόζη

Εάν έχετε πληροφορηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία στην λακτόζη, ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Delstrigo

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Συμβουλευτείτε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν δεν είστε βέβαιοι. Το Delstrigo αποτελεί μια ολοκληρωμένη αγωγή και που λαμβάνεται ως μεμονωμένο δισκίο για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο άπαξ ημερησίως. Εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει την ποσότητα του doravirine που παίρνετε. Βλέπε παράγραφο "Άλλα φάρμακα και Delstrigo".

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο (μην το θρυμματίζετε ή μασάτε).
- Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με τροφή ή μεταξύ γευμάτων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Delstrigo από την κανονική

Μην υπερβείτε τη συνιστώμενη δοσολογία. Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερο, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Delstrigo

- Είναι σημαντικό να μην ξεχάσετε ή να παραλείψετε δόσεις του Delstrigo
- Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν η επόμενη δόση σας αναμένεται εντός 12 ωρών, παραλείψτε τη δόση που χάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.
- Μην πάρετε διπλή δόση Delstrigo την ίδια στιγμή για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.
- Εάν δεν είστε σίγουροι για το τι πρέπει να κάνετε, καλέστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Delstrigo

Φροντίστε να μην σας εξαντληθεί το Delstrigo. Ανανεώστε την ιατρική σας συνταγή ή συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν εξαντληθεί το Delstrigo.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Delstrigo, ο γιατρός σας θα χρειαστεί συχνά να ελέγχει την υγεία σας και να κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες για να ελέγξει τη λοίμωξη HIV. Εάν έχετε λοίμωξη από τον ιό HIV και από ηπατίτιδα Β, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Delstrigo χωρίς να συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη της λαμβουδίνης ή της δισοπροξίλης της τενοφοβίρης (δύο από τις τρεις δραστικές ουσίες του Delstrigo). Εάν διακοπεί η αγωγή του Delstrigo, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να συνεχίσετε τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Μπορεί να χρειαστείτε εξετάσεις αίματος για να ελέγξετε πώς λειτουργεί το ήπαρ σας για 4 μήνες μετά τη

διακοπή της θεραπείας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ηπατίτιδας σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μη διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Συχνές : ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς:

- ανώμαλα όνειρα, δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
- βήχας, ρινικά συμπτώματα
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διαρροία, πόνος στο στομάχι, εμετός, αέρια (μετεωρισμός)
- τριχόπτωση εξάνθημα
- μυϊκά συμπτώματα (πόνος, ακαμψία)
- αίσθημα αδυναμίας, πυρετός

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί να παρουσιάζουν:

- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT)

Όχι συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς:

- εφιάλτες, κατάθλιψη, άγχος, ευερεθιστότητα, συγχυτική κατάσταση, ιδεασμός αυτοκτονίας
- διαταραχή συγκέντρωσης, προβλήματα μνήμης, μυρμηκίαση των χεριών και των ποδιών, μυϊκή δυσκαμψία, κακή ποιότητα ύπνου
- υπέρταση
- δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία, διογκωμένο ή φουσκωμένο στομάχι (διάταση της κοιλίας), δυσπεψία, μαλακά κόπρανα, κοιλιακοί σπασμοί, συχνές εντερικές κενώσεις, φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) (προκαλώντας πόνο στο στομάχι, εμετό)
- φαγούρα
- πόνος στις αρθρώσεις, καταστροφή μυϊκού ιστού, μυϊκή αδυναμία
- αίσθημα αδυναμίας, γενικευμένο αίσθημα αδιαθεσίας

Οι αιματολογικές εξετάσεις επίσης μπορεί να δείξουν:

- μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (μπορεί να παρουσιάσετε αιμορραγία πιο εύκολα)
- μειωμένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων
- μειωμένα επίπεδα καλίου
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (AST)
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης
- μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Ο μυϊκός πόνος, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις καλίου ή φωσφόρου στο αίμα μπορεί να εμφανιστούν λόγω βλάβης στα κύτταρα των σωληναρίων του νεφρού.

Σπάνιες: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 1,000 ασθενείς:

- επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις, διαταραχή προσαρμογής στις αλλαγές, μεταβολή διάθεσης, υπνοβασία

- δύσπνοια, υπερτροφία αμυγδαλών
- αίσθημα ατελούς αφόδευσης
- συσώρευση λίπους στο ήπαρ, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος) που προκαλείται από φλεγμονή του ήπατος
- φλεγμονή του δέρματος λόγω αλλεργίας, ερυθρότητα στα μάγουλα, τη μύτη, το πηγούνι ή το μέτωπο, διογκώσεις ή σπυράκια στο πρόσωπο, οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- μυϊκή αδυναμία, αποδυνάμωση των οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα)
- νεφρική βλάβη, πέτρες στα νεφρά, νεφρική ανεπάρκεια, βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, νεφρική κάκωση, συχνουρία και αίσθημα δίψας
- πόνος στο θώρακα, αίσθημα κρύου, πόνος, δίψα

Οι αιματολογικές εξετάσεις επίσης μπορεί να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα μαγνησίου
- γαλακτική οξύωση (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης

Πολύ σπάνιες: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10,000 ασθενείς:

Οι αιματολογικές εξετάσεις επίσης μπορεί να δείξουν:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Delstrigo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά το EXP.
- Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό μέσο που προστατεύει τα δισκία από την υγρασία. Μπορεί να υπάρχουν περισσότερα από ένα στη φιάλη. Κρατήστε το αφυγραντικό μέσο μέσα στη φιάλη και μην το πετάξετε μέχρι να ολοκληρώσετε τη λήψη όλου του φαρμάκου.
- Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Delstrigo

- Οι δραστικές ουσίες είναι 100 mg of doravirine, 300 mg of λαμβουδίνη and 245 mg of δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (ως φουμαρικό)
- Τα άλλα έκδοχα είναι καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468); Υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική; μαγνήσιο στεατικό E470b; κυτταρίνη μικροκρυσταλλική E460; Οξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο E551; νάτριο στεατυλοφουμαρικό. Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με λεπτό

υμένιο και με υλικό επικάλυψης που περιέχει τα ακόλουθα συστατικά: κηρός καρναούβης E903, υπρομελλόζη E464; σιδήρου οξειδίο κίτρινο E172; λακτόζη μονοϋδρική; τιτανίου διοξειδίο E171; και τριακετίνη E1518.

Εμφάνιση του Delstrigo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το **Delstrigo** είναι διαθέσιμο ως κίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγμένο το εταιρικό λογότυπο και το 776 στη μια πλευρά και με κενή σήμανση στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

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 BVBA/SPRL

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 2612)

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> .