

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmdrasjerte tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 300 mg tenofoviridisoproksilfumarat som tilsvarer 245 mg tenofoviridisoproksil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 8,6 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, oval tablett med dimensjonene 21,59 mm x 11,30 mm, preget med firmalogo og 776 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Delstrigo er indisert til å behandle voksne infisert med hiv-1 uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-revers transkriptasehemmer (NNRTI) (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av hivinfeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av Delstrigo hos voksne er én 100/300/245 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.

Dosejustering

Dersom Delstrigo administreres sammen med rifabutin, skal dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig. Dette oppnås ved å legge til én 100 mg tablett med doravirin (som monopreparat), som tas omtrent 12 timer etter dosen med Delstrigo (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, skal én 100 mg tablett med doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med Delstrigo (se pkt. 4.5).

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer en dose Delstrigo innen 12 timer fra tidspunktet det vanligvis tas, bør pasienten ta Delstrigo så snart som mulig og fortsette normal dosering. Dersom en pasient glemmer en dose Delstrigo med mer enn 12 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen, og i stedet ta neste dose til normal tid. Pasienten skal ikke ta 2 doser samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende bruk av doravirin, lamivudin og tenofoviridisoprosil hos pasienter over 65 år. Det er ingenting som tyder på at eldre pasienter har behov for en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2). Forsiktighet anbefales hos denne aldersgruppen grunnet aldersrelaterte endringer, slik som redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Delstrigo er nødvendig hos voksne med estimert kreatininclearance (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo bør ikke startes opp hos pasienter med estimert CrCl < 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Delstrigo bør seponeres hvis estimert CrCl faller under 50 ml/min (se pkt. 4.4). Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon har behov for en justering av doseintervallet av lamivudin og tenofoviridisoprosil som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Doravirine er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det er ikke kjent om eksponeringen for doravirin vil øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales derfor hvis doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Delstrigo hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Delstrigo må tas peroralt én gang daglig, med eller uten mat og svelges hel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 CYP3A-enzymet er kontraindisert, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av Delstrigo (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv-1-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

NNRTI-substitusjoner og bruk av doravirin

Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere virologisk svikt ved andre antiretrovirale behandlinger. NNRTI-assosierte mutasjoner oppdaget ved screening var del av eksklusjonskriteriene i fase 2b/3-studiene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt (se pkt. 5.1). Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk evidens for å støtte bruken av doravirin hos pasienter infisert med hiv-1 med tegn på resistens mot NNRTI-klassen.

Alvorlig akutt forverring av hepatitt B hos pasienter koinfisert med hiv-1 og HBV

Alle pasienter med hiv-1 bør testes for tilstedeværelse av hepatitt B-virus (HBV) før oppstart av antiretroviral behandling.

Alvorlig akutt forverring av hepatitt B (f.eks. leverdekompensasjon og leversvikt) er rapportert hos pasienter som er koinfisert med hiv-1 og HBV, og som har seponert lamivudin eller tenofoviridisoprosil, to av virkestoffene i Delstrigo. Pasienter som er infisert med både hiv-1 og HBV bør overvåkes nøye og følges opp både klinisk og laboratoriemessig i minst flere måneder etter avbrutt behandling med Delstrigo. Dersom det er hensiktsmessig, kan det være nødvendig med oppstart av anti-hepatitt B-behandling, spesielt hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose, ettersom forverring av hepatitt etter behandling kan føre til leverdekompensasjon og leversvikt.

Nyoppstått eller forverring av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, inkludert tilfeller av akutt nyresvikt og Fanconis syndrom (renal tubulær skade med alvorlig hypofosfatemi), er rapportert ved bruk av tenofoviridisoprosil, et virkestoff i Delstrigo.

Delstrigo bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler (f.eks. høydose eller flere ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]) (se pkt. 4.5). Tilfeller av akutt nyresvikt etter oppstart av høydose eller flere NSAIDs er rapportert hos hivinfiserte pasienter med risikofaktorer for nyresvikt som virket stabile på tenofoviridisoprosil. Noen pasienter hadde behov for sykehusinnleggelse og nyreerstatningsbehandling. Alternativer til NSAIDs bør vurderes, hvis nødvendig, hos pasienter med risiko for nyresvikt.

Vedvarende eller forverring av skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter, frakturer og/eller muskelsmerter eller -svakhet kan være manifestasjoner av proksimal renal tubulopati, og bør etterfølges av en evaluering av nyrefunksjon hos risikopasienter.

Det anbefales at estimert CrCl vurderes hos alle pasienter før oppstart av behandling og som klinisk nødvendig under behandlingen med Delstrigo. Hos pasienter med risiko for nyresvikt, inkludert pasienter som tidligere har hatt renale hendelser mens de fikk adefovirdipivoksil, anbefales det å vurdere estimert CrCl, serumfosfat, uringlukose og protein i urinen før oppstart av Delstrigo. Hyppigere overvåkning av nyrefunksjonen bør vurderes ved behov etter pasientens medisinske tilstand under behandling med Delstrigo.

Lamivudin og tenofoviridisoprosil skilles hovedsakelig ut via nyrene. Delstrigo bør seponeres dersom estimert CrCl faller under 50 ml/min, da justeringen av doseintervallet som er nødvendig for lamivudin og tenofoviridisoprosil ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten med fast dose (se pkt. 4.2).

Beintap og mineraliseringsdefekter

Beintetthet

I kliniske studier med hiv-1-infiserte voksne, var tenofoviridisoprosil forbundet med noe større tap av beintetthet (bone mineral density, BMD) og økninger i biokjemiske markører på beinmetabolisme, noe som indikerer økt beinomsetning sammenlignet med komparatorer. Nivåer av paratyreoideahormon i serum og 1,25-vitamin D var også høyere hos pasienter som fikk tenofoviridisoprosil. I andre studier (prospektive og tverrsnittsstudier) ble de største tapene av BMD sett hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et behandlingsregime som inneholdt en boostret proteasehemmer.

Beinabnormaliteter (som i sjeldne tilfeller bidrar til brudd) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati.

Effektene av endringer i BMD og biokjemiske markører forbundet med tenofoviridisoprosil på beinhelse på lang sikt og fremtidig risiko for frakturer er ikke kjent. Måling av BMD bør vurderes hos hiv-1-infiserte voksne pasienter med patologisk beinfraktur i anamnesen eller andre risikofaktorer for osteoporose eller beintap. Selv om effekten av tilskudd med kalsium og vitamin D ikke ble undersøkt, kan slikt tilskudd være nyttig hos alle pasienter. Dersom beinabnormaliteter mistenkes, bør hensiktsmessig konsultering utføres.

Mineraliseringsdefekter

Tilfeller av osteomalasi forbundet med proksimal renal tubulopati, manifestert som skjelettsmerter eller smerte i ekstremitetene, og som kan bidra til frakturer, er rapportert i forbindelse med bruk av tenofoviridisoprosil. Artralgi og muskelsmerter eller -svakheter er også rapportert i tilfeller med proksimal renal tubulopati. Hypofosfatemi og osteomalasi sekundært til proksimal renal tubulopati bør mistenkes hos pasienter med risiko for nyresvikt som har vedvarende eller forverrede bein- eller muskelsymptomer mens de tar legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med andre antivirale legemidler

Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder lamivudin eller med andre legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil, tenofovirafenamid eller adefovirdipivoksil (se pkt. 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig med doravirin med mindre det er nødvendig for dosejustering (f.eks. med rifabutin) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Bruk med CYP3A-induktorer

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av doravirin sammen med legemidler som kan redusere eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Immunt reaktiveringssyndrom

Immunt reaktiveringssyndrom er rapportert hos pasienter behandlet med antiretroviral kombinasjonsbehandling. Under den innledende fasen av antiretroviral kombinasjonsbehandling kan pasienter med immunsystem som responderer, utvikle en inflammatorisk respons mot indolente eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (slik som *Mycobacterium avium*-infeksjon, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), som kan nødvendiggjøre ytterligere evaluering og behandling.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, autoimmun hepatitt, poliomyositt og Guillain-Barrés syndrom) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Laktose

Delstrigo inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Delstrigo er et fullstendig regime for behandling av hiv-1-infeksjon. Delstrigo skal derfor ikke administreres sammen med andre antiretrovirale legemidler. Informasjon vedrørende potensielle legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale legemidler er ikke oppgitt. Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Delstrigo inneholder doravirin, lamivudin og tenofoviridisoprosil. Interaksjoner som er identifisert for disse hver for seg er derfor relevante for Delstrigo, og er presentert i tabell 1.

Effekt av andre legemidler på doravirin, lamivudin og tenofoviridisoprosil

Doravirin

Doravirin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A, og legemidler som inducerer eller hemmer CYP3A forventes å påvirke clearance av doravirin (se pkt. 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A-enzymet, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.3 og 5.2).

Samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren rifabutin reduserte konsentrasjonene av doravirin (se tabell 1). Dersom Delstrigo administreres sammen med rifabutin, bør en 100 mg dose med doravirin gis daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. debrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, bør en 100 mg dose med doravirin administreres daglig, omtrent 12 timer etter administrering av dosen med doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil og legemidler som er hemmere av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av doravirin. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig når doravirin administreres samtidig med CYP3A-hemmere.

Lamivudin

Ettersom lamivudin hovedsakelig elimineres via nyrene gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon (se pkt. 5.2), kan samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon, øke serumkonsentrasjonen av lamivudin.

Tenofoviridisoprosil

Ettersom tenofovir hovedsakelig elimineres via nyrene gjennom en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon (se pkt. 5.2), kan samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon via OAT1, OAT3 eller MRP4, øke serumkonsentrasjonen av tenofovir.

På grunn av tenofoviridisoprosil-delen i doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil, bør bruk av produktet unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler. Noen eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglykosider (f.eks. gentamicin) og høydose eller flere NSAIDs (se pkt. 4.4).

Effekt av doravirin, lamivudin og tenofoviridisoprosil på andre legemidler

Doravirin

Ved dosering på 100 mg én gang daglig, er det ikke sannsynlig at doravirin har en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av legemidler som er avhengig av transportproteiner for absorpsjon og/eller eliminasjon, eller som metaboliseres av CYP-enzymet.

Samtidig administrering av doravirin og det sensitive CYP3A-substratet midazolam resulterte imidlertid i 18 % reduksjon i eksponering for midazolam, noe som antyder at doravirin kan være en svak CYP3A-induktor. Forsiktighet må derfor utvises når doravirin gis samtidig med legemidler som er sensitive CYP3A-substrater som også har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. takrolimus og sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin hverken hemmer eller inducerer CYP-enzymet.

Tenofovir

Basert på resultatene av *in vitro*-eksperimenter og den kjente elimineringsveien til tenofovir, er potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer tenofovir med andre legemidler lavt.

Interaksjonstabell

Tabell 1 viser etablerte og andre potensielle legemiddelinteraksjoner med enkeltkomponentene av Delstrigo, men er ikke fullstendig (økning er angitt som ↑, reduksjon som ↓ og ingen endring som ↔). For potensielle legemiddelinteraksjoner med tenofovirdisoprosil eller lamivudin, se pkt. 4.4 og 5.2.

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene av Delstrigo og andre legemidler

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoprosil
Syrereduserende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroksid mikstur) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Ingen dosejustering nødvendig.
omeprazol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoprosil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhemmere		
lisinopril	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoprosil. Forventet: ↔ lisinopril	Ingen dosejustering nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoprosil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
Antibiotika		
nafcillin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Antiepileptika		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenytoin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antidiabetika		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosejustering nødvendig.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosejustering nødvendig.
Antidiarroika		
telotristatetyl	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Giktmidler og urinsyreutskillende midler		
lesinurad	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
Antimykobakterielle midler		
Enkelt dose rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Flere doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induksjon av CYP3A)	
rifapentin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induksjon av CYP3A)	Dersom doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil administreres sammen med rifabutin, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Antineoplastiske midler		
mitotan	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antipsykotika		
tioridazin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Azol-antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Kalsiumkanalblokkere		
diltiazem verapamil	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Behandling av cystisk fibrose		
lumakaftor	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Endotelinreseptorantagonister		
bosentan	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Hepatitt C-antiviralia		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemming av CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	<p>↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Forventet: ↑ tenofovir</p>	Pasienter som får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovir-disoproksil.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin ↑ tenofovir</p>	Pasienter som får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovir-disoproksil.
sofosbuvir	<p>Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin</p>	Ingen dosejustering nødvendig.
daklatasvir	<p>Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin</p>	Ingen dosejustering nødvendig.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir +/- ritonavir	<p>Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.</p> <p>Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A pga. ritonavir)</p>	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
dasabuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
glekaprevir, pibrentasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↑ doravirin (hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
ribavirin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Antiretrovirale hivmidler		
tenofovirdisoproksil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
lamivudin + tenofovirdisoproksil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovirdisoproksil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil
Immunsuppressiva		
takrolimus sirolimus	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (induksjon av CYP3A)	Overvåk blodkonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus ettersom det kan være behov for dosejustering av disse.
Kinasehemmere		
dabrafenib	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Øvrige		
sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkeltdose lamivudin-mikstur 300 mg lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Unngå, om mulig, langvarig samtidig administrering av doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotiske polyalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Vurder å overvåke hiv-1-virusbyrden mer hyppig når langvarig samtidig administrering ikke kan unngås.
Opioidanalgetika		
metadon (20-200 mg QD individuell dose doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproksil
buprenorfin nalokson	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Ingen dosejustering nødvendig.
Orale antikonseptiva		
0,03 mg etinyløstradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinyløstradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Ingen dosejustering nødvendig.
norgestimat/etinyløstradiol	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ norgestimat/etinyløstradiol	Ingen dosejustering nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør en 100 mg dose doravirin tas daglig, omtrent 12 timer etter dosen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil.
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosejustering nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosejustering nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Ingen interaksjonsstudier er utført med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil. Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) *	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproksil
↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring KI = konfidensintervall, SD = enkeltdose, QD = én gang daglig, BID = to ganger daglig *AUC _{0-∞} for enkeltdose, AUC ₀₋₂₄ for én gang daglig.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av doravirin hos gravide kvinner. En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 3000 tilfeller eksponert fra første trimester) som tok enkeltkomponenten lamivudin i kombinasjon med andre antiretroviralia indikerer ingen toksisitet som gir misdannelser. En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av tenofovir-disoproksil.

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke utfall for mor og foster hos pasienter eksponert for antiretrovirale legemidler under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasienter i dette registeret.

Dyrestudier med doravirin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dyrestudier med tenofovir-disoproksil indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av tenofovir-disoproksil med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig fosterdød hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overføring av lamivudin gjennom morkaken er vist å forekomme hos mennesker. Lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Delstrigo under graviditet.

Amming

Det er ukjent om doravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av doravirin i melk (se pkt. 5.3).

Lamivudin har blitt påvist hos nyfødte/spedbarn til behandlede kvinner som ammer. Basert på mer enn 200 mor/barn-par behandlet for hiv, er serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn til mødre behandlet for hiv veldig lave (< 4 % av serumkonsentrasjonen til mor) og synker progressivt til ikke-detekterbare nivåer når spedbarn som ammes når 24 ukers alder. Det er ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerheten av lamivudin når det administreres til spedbarn under 3 måneder.

Tenofovir skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av tenofovir hos nyfødte/spedbarn.

På grunn av muligheten for overføring av hiv-1 og muligheten for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, skal mødre instrueres i å ikke amme dersom de får Delstrigo.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av Delstrigo på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter av doravirin, lamivudin eller tenofovir-disoproksil på fertilitet ved eksponeringsnivåer høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Delstrigo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at fatigue, svimmelhet og somnolens er rapportert under behandling med Delstrigo (se pkt. 4.8). Dette bør vurderes ved bedømming av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene vurdert som mulig eller sannsynlig forbundet med doravirin var kvalme (4 %) og hodepine (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger med mistenkt (i det minste mulig) forbindelse til behandlingen er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert i synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Tabell med bivirkninger forbundet med doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil

Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	nøytropeni*, anemi*, trombocytopeni*
Svært sjeldne	aplasi av røde blodceller*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne	pustuløst utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	hypofosfatemi, hypokalemi*
Sjeldne	hypomagnesemi, laktacidose*
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	unormale drømmer, insomni ¹
Mindre vanlige	mareritt, depresjon ² , angst ³ , irritabilitet, forvirringstilstand, selvmordstanker
Sjeldne	aggresjon, hallusinasjoner, tilpasningsforstyrrelser, endret humør, somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine, svimmelhet, somnolens
Mindre vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket minne, parestesier, hypertoni, dårlig søvnkvalitet
Svært sjeldne	perifer nevropati (eller parestesier)*
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	hoste*, nesesyntomer*
Sjeldne	dyspné, tonsillehypertrofi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	kvalme, diaré, abdominalsmerter ⁴ , oppkast, flatulens
Mindre vanlige	obstipasjon, abdominalt ubehag ⁵ , abdominal distensjon, dyspepsi, myk avføring ⁶ , gastrointestinal motilitetsforstyrrelse ⁷ , pankreatitt*
Sjeldne	rektale tenesmer

Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleblære	
Sjeldne	hepatisk steatose*, hepatitt*
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopesi*, utslett ⁸
Mindre vanlige	pruritus
Sjeldne	allergisk dermatitt, rosacea, angioødem*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	muskelforstyrrelser*
Mindre vanlige	myalgi, artralgi, rabdomyolyse* [†] , muskelsvakhet* [†]
Sjeldne	muskel- og skjelettsmerter, osteomalasi (manifestert som skjelettsmerter og som iblant bidrar til brudd)*, myopati*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	økt kreatinin*, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)*
Sjeldne	akutt nyreskade, nyresykdom, urinveisstein, nefrolitiasis, akutt nyresvikt*, nyresvikt*, akutt tubulær nekrose*, nefritt (inkludert akutt interstitiell)*, nefrogen diabetes insipidus*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	fatigue, feber*
Mindre vanlige	asteni, malaise
Sjeldne	brystsmerter, frysninger, smerter, tørste
Undersøkelser	
Vanlige	økt alaninaminotransferase ⁹
Mindre vanlige	økt aspartataminotransferase, økt lipase, økt amylase, redusert hemoglobin
Sjeldne	økt kreatinfosfokinase i blodet
<p>*Denne bivirkningen var ikke identifisert som en bivirkning forbundet med doravirin fra de kliniske fase 3-studiene (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), men er inkludert i denne tabellen som en bivirkning ut fra preparatomtalen til 3TC og/eller TDF. Den høyeste frekvenskategorien rapportert i preparatomtalen til 3TC eller TDF er brukt.</p> <p>[†]Denne bivirkningen kan forekomme som følge av proksimal renal tubulopati. Den vurderes ikke å ha en årsakssammenheng med tenofoviridisoprosil i fravær av denne tilstanden.</p> <p>¹insomni inkluderer: insomni, innsøvningsvansker, og søvnforstyrrelse.</p> <p>²depresjon inkluderer: depresjon, nedstemthet, alvorlig depresjon og persistent depresjonstilstand.</p> <p>³angst inkluderer: angst og generell angstlidelse.</p> <p>⁴abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter.</p> <p>⁵abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag.</p> <p>⁶myk avføring inkluderer: myk avføring og unormal avføring.</p> <p>⁷gastrointestinal motilitetsforstyrrelse inkluderer: gastrointestinal motilitetsforstyrrelse og hyppige avføringer.</p> <p>⁸utslett inkluderer: utslett, makuløst utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og urtikaria.</p> <p>⁹økt alaninaminotransferase inkluderer: økt alaninaminotransferase og hepatocellulær skade.</p>	

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hivinfiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Tilfeller av laktacidose har blitt rapportert med tenofovirdisoproksil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer som pasienter med dekompensert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler kjent for å indusere laktacidose har økt risiko for alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoproksil, inkludert fatale tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Doravirin

Det er ingen informasjon vedrørende potensielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

Lamivudin

Ettersom en ubetydelig mengde lamivudin ble fjernet via (4-timers) hemodialyse, kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse og automatisert peritonealdialyse, er det ikke kjent om kontinuerlig hemodialyse vil være av klinisk nytte i tilfelle overdosering med lamivudin.

Tenofovirdisoproksil

Tenofovirdisoproksil fjernes effektivt med hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omtrent 54 %. Etter en enkeltdose på 245 mg tenofovirdisoproksil, fjernet en 4-timers hemodialyseøkt omtrent 10 % av den administrerte tenofovirdosen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ATC-kode: J05AR24

Virkningsmekanisme

Doravirin

Doravirin (DOR) er en pyridinon ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer av hiv-1, og hemmer hiv-1-replikering ved ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Doravirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene α , β , og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Lamivudin

Lamivudin (3TC) er en nukleosidanalogue. Lamivudin fosforyleres intracellulært til den aktive 5'-trifosfatmetabolitten lamivudintrifosfat (3TC-TP). Hovedvirkningsmekanismen til 3TC-TP er hemming av RT via DNA-kjedeterminering etter inkorporering av nukleotidanalogen.

Tenofovirdisoproksil

Tenofovirdisoproksil (TDF) er en asyklisk nukleosid fosfonatdiesteranalog av adenosinmonofosfat. Tenofovirdisoproksil behøver først diesterhydrolyse for omdannelse til tenofovir, og påfølgende fosforyleringer via cellulære enzymer for å danne tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer aktiviteten til hiv-1 RT ved å konkurrere med det naturlige substratet deoksyadenosin-5'-trifosfat og, etter inkorporering i DNA, ved DNA-kjedeterminering. Tenofovirdifosfat er en svak hemmer av mammalske DNA-polymeraser α , β og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Antiviral aktivitet i cellekultur

Doravirin

Doravirin utviste en EC₅₀-verdi på 12,0±4,4 nM mot villtype laboratoriestammer av hiv-1 ved testing i nærvær av 100 % normalt humant serum ved bruk av MT4-GFP-reporterceller. Doravirin utviste antiviral aktivitet mot et bredt utvalg med primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC₅₀-verdier som varierte fra 1,2 nM til 10,0 nM. Den antivirale aktiviteten til doravirin var ikke antagonistisk i kombinasjon med lamivudin og tenofoviridisoproksil.

Lamivudin

Den antivirale aktiviteten til lamivudin mot hiv-1 ble målt i et antall cellelinjer, inkludert monocytter og perifere mononukleære blodceller (PBMC), ved bruk av standard følsomhetstester. EC₅₀-verdier var i området fra 0,003 til 15 mikroM (1 mikroM = 0,23 mikrogram per ml). Median EC₅₀-verdier av lamivudin var 60 nM (område: 20 til 70 nM), 35 nM (område: 30 til 40 nM), 30 nM (område: 20 til 90 nM), 20 nM (område: 3 til 40 nM), 30 nM (område: 1 til 60 nM), 30 nM (område: 20 til 70 nM), 30 nM (område: 3 til 70 nM), og 30 nM (område: 20 til 90 nM) mot henholdsvis hiv-1-klader A-G og gruppe O-virus (n = 3 unntatt n = 2 for klade B). Ribavirin (50 mikroM) brukt til å behandle kronisk HCV-infeksjon, reduserte anti-hiv-1-aktiviteten til lamivudin 3,5 ganger i MT-4-celler.

Tenofoviridisoproksil

Den antivirale aktiviteten til tenofovir mot laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 ble målt i T-lymfoblastoide cellelinjer, primære monocytt-/makrofagceller og perifere blodlymfocytter. EC₅₀-verdiene for tenofovir var i området 0,04-8,5 mikroM. Tenofovir utviste antiviral aktivitet i cellekultur mot hiv-1-kladene A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀-verdier varierte fra 0,5-2,2 mikroM).

Resistens

I cellekultur

Doravirin

Doravirinresistente stammer ble selektert i cellekultur med utgangspunkt i villtype hiv-1 av ulike opphav og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerte aminosyresubstitusjoner som oppsto i RT inkluderte: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Vanlige NNRTI-resistente mutasjoner (K103N, Y181C) ble ikke selektert i *in vitro*-studien. V106A (som ga en omtrent 19-dobling) dukket opp som en innledende substitusjon i undertype B-virus, og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Videre oppsto F227(L/C/V) eller L234I i tillegg til V106-substitusjonene (dobbelmutanter som ga en over 100-dobling).

Lamivudin

Lamivudinresistente varianter av hiv-1 har blitt selektert i cellekultur og hos pasienter behandlet med lamivudin. Genotypisk analyse viste at resistensen skyldtes en spesifikk aminosyresubstitusjon i hiv-1 RT på kodon 184 som endret metionin til enten isoleucin eller valin (M184V/I).

Tenofoviridisoproksil

Hiv-1-isolater selektert av tenofovir uttrykte en K65R-substitusjon i hiv-1 RT og utviste en 2-4 ganger reduksjon i følsomhet overfor tenofovir. I tillegg har en K70E-substitusjon i hiv-1 RT blitt selektert av tenofovir, og resulterer i lavt redusert følsomhet overfor abakavir (ABC), emtricitabin (FTC), lamivudin og tenofovir.

I kliniske studier

Behandlingsnaive voksne pasienter

Doravirin

Fase 3-studiene DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD inkluderte tidligere ubehandlede pasienter (n = 747) hvor følgende NNRTI-substitusjoner var en del av eksklusjonskriteriene: 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.

Følgende de-novo-resistens ble sett i undergruppen for resistensanalyse (pasienter med hiv-1-RNA mer enn 400 kopier per ml ved virologisk svikt eller ved tidlig studieavbrudd, med resistensdata).

Tabell 3. Resistensutvikling opp til uke 96 i populasjonen med protokolldefinert virologisk svikt + populasjonen med tidlig seponering

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +NRTI* (383)	DRV+r +NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Vellykket genotype, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens mot				
DOR eller kontroll (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-ryggrad	2**	0	6	5
kun M184I/V	2	0	4	4
kun K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTI i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
**Pasienter fikk FTC/TDF				
ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir, EFV=efavirenz, RAM=resistensassosiert mutasjon,EFV=efavirenz				

Resistenssubstitusjoner forbundet med doravirin som oppsto i RT inkluderte én eller flere av følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Virologisk supprimerte voksne pasienter

DRIVE-SHIFT-studien inkluderte virologisk supprimerte pasienter (N = 670) uten tidligere behandlingssvikt (se avsnittet Klinisk erfaring). Dokumentert fravær av genotypisk resistens (før oppstart av første behandling) mot doravirin, lamivudin og tenofovir var en del av inklusjonskriteriene for pasienter som byttet fra et proteasehemmer- eller INI-basert regime. Ekskluderende NNRTI-substitusjoner var de som er listet ovenfor (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med unntak av substitusjonene RT K103N, G190A og Y181C (godtatt i DRIVE-SHIFT). Dokumentasjon på resistensgenotyping før behandling var ikke et krav for pasienter som byttet fra et NNRTI-basert regime.

I den kliniske studien DRIVE-SHIFT utviklet ingen pasienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF i løpet av de første 48 ukene (umiddelbart bytte, N = 447) eller 24 ukene (utsatt bytte, N = 209) av behandling med Delstrigo. Én pasient utviklet RT M184M/I-mutasjon og fenotypisk resistens mot 3TC og FTC under behandling med baseline-regime. Ingen av de 24 pasientene (11 i gruppen med umiddelbart bytte, 13 i gruppen med utsatt bytte) med NNRTI-mutasjoner ved baseline (RT K103N, G190A eller Y181C) opplevde virologisk svikt frem til og med uke 48 eller på seponeringstidspunktet.

Kryssresistens

Ingen signifikant kryssresistens har blitt vist mellom doravirinresistente hiv-1-varianter og lamivudin/emtricitabin eller tenofovir, eller mellom lamivudin- eller tenofovirresistente varianter og doravirin.

Doravirin

Doravirin har vært vurdert i et begrenset antall pasienter med NNRTI-resistens (K103N n = 7, G190A n = 1). Suppresjon til < 40 kopier/ml ved uke 48 forekom hos alle pasientene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt.

Laboratoriestammer med hiv-1 som har de vanlige NNRTI-assosierte mutasjonene K103N-, Y181C- eller K103N/Y181C-substitusjonene i RT, utviser mindre enn en 3 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin sammenlignet med villtypevirus, evaluert i nærvær av 100 % normalt humant serum. I

in vitro-studier kunne doravirin undertrykke følgende NNRTI-assosierte substitusjoner: K103N, Y181C og G190A under klinisk relevante konsentrasjoner.

Et panel med 96 ulike kliniske isolater som inneholdt NNRTI-assosierte mutasjoner ble evaluert for følsomhet for doravirin i nærvær av 10 % føtalt bovint serum. Kliniske isolater som inneholdt Y188L-substitusjonen eller V106-substitusjoner i kombinasjon med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F, utviste en større enn 100 ganger redusert følsomhet for doravirin. Andre substitusjoner førte til en 5-10-dobling (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevansen av en 5-10 ganger reduksjon av følsomhet er ikke kjent.

Behandlingsrelaterte doravirinresistensassosierte substitusjoner kan medføre kryssresistens mot efavirenz (EFV), rilpivirin, nevirapin og etravirin. Av de 7 pasientene som utviklet et høyt nivå av doravirinresistens i de pivotale studiene, hadde 6 fenotypisk resistens mot EFV og nevirapin, 3 mot rilpivirin og 2 hadde delvis resistens mot etravirin basert på Monogram Phenosense-testen.

Lamivudin

Kryssresistens er sett blant nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer). M184I/V-lamivudinresistensmutasjonen medfører resistens mot emtricitabin. Lamivudinresistente hiv-1-mutanter var også kryssresistente overfor didanosin (ddI). Hos noen pasienter behandlet med zidovudin og didanosin, har isolater med resistens overfor flere RT-hemmere, inkludert lamivudin, oppstått.

Tenofoviridisoprosil

Kryssresistens er sett blant NRTIer. K65R-substitusjonen i hiv-1 RT selektert av tenofovir er også selektert hos noen hiv-1-infiserte pasienter behandlet med abakavir eller didanosin. Hiv-1-isolater med K65R-substitusjonen viste også redusert følsomhet overfor emtricitabin og lamivudin. Kryssresistens blant disse NRTIene kan derfor forekomme hos pasienter med virus som har K65R-substitusjonen. K70E-substitusjonen selektert klinisk av tenofoviridisoprosil førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin og tenofovir. Hiv-1-isolater fra pasienter (n = 20) med hiv-1 som uttrykte gjennomsnittlig 3 zidovudinassosierte aminosyresubstitusjoner i RT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F eller K219Q/E/N), viste en 3,1 ganger reduksjon i følsomhet overfor tenofovir. Pasienter med virus som uttrykte L74V RT-substitusjon uten zidovudinresistensassosierte substitusjoner (n = 8) hadde redusert respons på tenofoviridisoprosil. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med virus som uttrykte en Y115F-substitusjon (n = 3), Q151M-substitusjon (n = 2) eller T69-insersjon (n = 4) i hiv-1 RT, som alle hadde redusert respons i kliniske studier.

Klinisk erfaring

Behandlingsnaive voksne pasienter

Effekt av doravirin er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte fase 3-studier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-infiserte pasienter som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler (n = 1494). Se avsnittet Resistens for NNRTI-substitusjoner som var del av eksklusjonskriteriene.

I DRIVE-FORWARD ble 766 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg én gang daglig, hver i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC) valgt av utprøver. Ved baseline var medianalderen til pasientene 33 år (variasjon 18 til 69 år), 86 % hadde CD4⁺ T-celleværdi større enn 200 celler per mm³, 84 % var menn, 27 % var ikke-hvite, 4 % hadde koinfeksjon med hepatitt B og/eller C, 10 % hadde tidligere hatt aids, 20 % hadde hiv-1 RNA større enn 100 000 kopier per ml, 13 % fikk ABC/3TC og 87 % fikk FTC/TDF. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

I DRIVE-AHEAD ble 728 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (EFV/FTC/TDF) én gang daglig. Ved baseline var medianalderen til pasientene 31 år (variasjon 18-70 år), 85 % var menn, 52 % var ikke-hvite, 3 %

hadde koinfeksjon med hepatitt B eller C, 14 % hadde tidligere hatt aids, 21 % hadde hiv-1 RNA > 100 000 kopier per ml og 12 % hadde CD4⁺ T-celleverdi < 200 celler per mm³. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

Utfall ved uke 48 og uke 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabell 4. De doravirinbaserte regimene utviste konsistent effekt på tvers av demografiske og prognostiske faktorer ved baseline.

Tabell 4: Effekterespons (< 40 kopier/ml, Snapshot-tilnærming) i de pivotale studiene

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uke 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differanse (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Uke 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differanse (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Utfall ved uke 48 (< 40 kopier/ml) etter baseline-faktorer				
Hiv-1 RNA kopier/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 %)
CD4-celleantall, celler/mikrol				
≤ 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-bakgrunnsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Virusundergruppe				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ikke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gjennomsnittlig endring av CD4 fra baseline				
uke 48	193	186	198	188
uke 96	224	207	238	223

*For uke 96 ble enkelte pasienter med manglende hiv-1 RNA ekskludert fra analysen.

Virologisk suppresserte voksne pasienter

Effekten av å bytte fra et baseline-regime bestående av to nukleoside revers transkriptasehemmere i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer eller kobicistat-boostret elvitegravir eller en NNRTI til Delstrigo, ble evaluert i en randomisert åpen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte ha hatt virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på baseline-regimet i minst 6 måneder før studieinkludering, uten tidligere virologisk svikt, samt dokumentert fravær av RT-substitusjoner som medfører resistens mot doravirin, lamivudin og tenofovir (se avsnittet Resistens). Pasientene ble randomisert til å enten bytte til Delstrigo ved baseline [N = 447, gruppe med umiddelbart bytte (immediate switch group, ISG)] eller å bli på baseline-regimet til uke 24 og deretter bytte til Delstrigo [N = 223, gruppe med utsatt bytte

(delayed switch group, DSG)]. Ved baseline var medianalderen til pasientene 43 år, 16 % var kvinner og 24 % var ikke-hvite.

I DRIVE-SHIFT-studien ble et umiddelbart bytte til Delstrigo vist å være ikke underlegent ved uke 48 sammenlignet med å fortsette på baseline-regimet til uke 24, vurdert ved andel pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultater er vist i tabell 5. Samsvarende resultater ble sett for sammenligningen ved studieuke 24 i hver behandlingsgruppe.

Tabell 5: Effekterespons (Snapshot-tilnærming) i DRIVE-SHIFT-studien

Utfall	Delstrigo én gang daglig ISG uke 48 N = 447	Baseline-regime DSG uke 24 N = 223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, differanse (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline-regime		
Ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostret elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline CD4⁺ T-celleantall (celler/mm³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml[†]	3 %	4 %
Ingen virologiske data innen tidsvinduet	8 %	3 %
Avbrøt studien grunnet bivirkning eller død [‡]	3 %	0
Avbrøt studien av andre årsaker [§]	4 %	3 %
I studien, men manglende data i vinduet	0	0
*95 % KI for behandlingsdifferansen ble beregnet med stratum-justert Mantel-Haenszel-metode.		
[†] Inkluderer pasienter som seponerte studielegemidlet eller avbrøt studien før uke 48 for ISG eller før uke 24 for DSG på grunn av mangel på eller tap av effekt, og pasienter med hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml i uke 48-vinduet for ISG og i uke 24-vinduet for DSG.		
[‡] Inkluderer pasienter som seponerte på grunn av bivirkning eller død hvis dette førte til ingen virologiske data på behandlingen i det spesifiserte vinduet.		
[§] Andre årsaker inkluderer: kunne ikke følges opp, manglende etterlevelse med studielegemiddel, bestemt av legen, protokollavvik, avbrutt av pasienten.		
Baseline-regime = ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer (spesifikt atazanavir, darunavir eller lopinavir) eller kobicistat-boostret elvitegravir eller NNRTI (spesifikt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver administrert med to NRTI.		

Seponering på grunn av bivirkninger

I DRIVE-AHEAD var det en mindre andel pasienter som seponerte på grunn av en bivirkning ved uke 48 i gruppen som fikk Delstrigo (3,0 %) sammenlignet med gruppen som fikk EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Delstrigo i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Administrering av enkeltdose med én tablett doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil til friske frivillige (N = 24) under fastende forhold ga tilsvarende eksponeringer for doravirin, lamivudin og tenofovir som administrering av doravirintabletter (100 mg), lamivudintabletter (300 mg) og tenofovirdisoproksiltabletter (245 mg). Administrering av én tablett Delstrigo med et fettrikt måltid til friske frivillige førte til en økning av doravirins C_{24} på 26 %. AUC og C_{max} ble ikke påvirket i betydelig grad. Lamivudins C_{max} ble redusert med 19 % med et fettrikt måltid, mens AUC ikke ble påvirket i betydelig grad. Tenofovirs C_{max} ble redusert med 12 %, og AUC økte med 27 % med et fettrikt måltid. Disse forskjellene i farmakokinetikk er ikke klinisk relevante.

Doravirin

Farmakokinetikken til doravirin ble undersøkt hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Farmakokinetikken til doravirin er lik hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Steady state ble for det meste nådd ved dag 2 ved dosering én gang daglig, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,4 for AUC_{0-24} , C_{max} og C_{24} . Farmakokinetikken til doravirin ved steady state etter administrering av 100 mg én gang daglig til hiv-1-infiserte pasienter, basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er oppført nedenfor.

Parameter GM (% CV)	AUC_{0-24} mikroM t	C_{max} mikroM	C_{24} nM
Doravirin 100 mg én gang daglig	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

GM: geometrisk gjennomsnitt, %CV: geometrisk variasjonskoeffisient

Absorpsjon

Etter peroral dosering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner 2 timer etter dosering. Doravirin har en estimert absolutt biotilgjengelighet på omtrent 64 % for tablettene på 100 mg.

Distribusjon

Basert på administrering av en i.v. mikrodose, er distribusjonsvolumet til doravirin 60,5 l. Doravirin er omtrent 76 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data, metaboliseres doravirin hovedsakelig via CYP3A.

Eliminasjon

Doravirin

Doravirin har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på omtrent 15 timer. Doravirin elimineres hovedsakelig via oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4. Biliær ekskresjon av uforandret legemiddel kan bidra til eliminasjonen av doravirin, men denne eliminasjonsveien forventes ikke å være signifikant. Ekskresjon av uforandret legemiddel via urinen er liten.

Lamivudin

Etter peroral administrering blir lamivudin raskt absorbert og bredt distribuert. Etter peroral administrering av lamivudin 300 mg én gang daglig i 7 dager til 60 friske frivillige, var C_{max} ved steady-state ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mikrogram per ml (gjennomsnitt \pm SD) og 24-timers AUC ved steady-state ($AUC_{24,ss}$) var $8,87 \pm 1,83$ mikrog•timer per ml. Plasmaproteinbindingsgraden var lav. Omtrent 71 % av en intravenøs dose med lamivudin blir gjenfunnet som uforandret legemiddel i urinen. Metabolisme av lamivudin er en underordnet eliminasjonsvei. Hos mennesker er den eneste kjente metabolitten en transsulfoksidmetabolitt (omtrent 5 % av en peroral dose etter 12 timer). I de fleste enkelt-dosestudiene hos hiv-1-infiserte pasienter eller friske frivillige med serumprøver tatt i 24 timer etter dosering, varierte den observerte gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) fra 5 til 7 timer. Hos hiv-1-infiserte pasienter var total clearance $398,5 \pm 69,1$ ml/min (gjennomsnitt \pm SD).

Tenofovirdisoprosil

Etter peroral administrering av en enkeltdose tenofovirdisoprosil på 245 mg til hiv-1-infiserte pasienter i fastende tilstand, ble C_{max} nådd på én time. Verdier for C_{max} og AUC var henholdsvis $0,30 \pm 0,09$ mikrogram per ml og $2,29 \pm 0,69$ mikrog•t per ml. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende personer er omtrent 25 %. Mindre enn 0,7 % av tenofovir bindes til humane plasmaproteiner *in vitro* i området 0,01 til 25 mikrogram per ml. Omtrent 70-80 % av en intravenøs dose med tenofovir blir gjenfunnet som uforandret legemiddel i urinen innen 72 timer etter dosering. Tenofovir elimineres ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon, med en renal clearance hos voksne med CrCl større enn 80 ml per minutt på $243,5 \pm 33,3$ ml per minutt (gjennomsnitt \pm SD). Etter peroral administrering var den terminale halveringstiden til tenofovir omtrent 12 til 18 timer. *In vitro*-studier har vist at hverken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene.

Nedsatt nyrefunksjon

Doravirin

Renal ekskresjon av doravirin er liten. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med 8 pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, var eksponeringen for doravirin etter en enkeltdose 31 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med CrCl mellom 17 og 317 ml/min, hadde ikke nyrefunksjon noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til doravirin. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 4.2).

Lamivudin

Studier med lamivudin viser at plasmakonsentrasjoner (AUC) er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Ut fra data for lamivudin, anbefales ikke Delstrigo til pasienter med CrCl < 50 ml/min.

Tenofovirdisoprosil

Farmakokinetiske parametre for tenofovir ble bestemt etter administrering av en enkeltdose tenofovirdisoprosil på 245 mg til 40 voksne personer uten hivinfeksjon med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon definert i henhold til CrCl ved baseline (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min, lett nedsatt når CrCl = 50-79 ml/min, moderat nedsatt når CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt når CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon, økte gjennomsnittlig (%CV) eksponering for tenofovir fra 2185 (12 %) ng•t/ml hos personer med CrCl > 80 ml/min til 3064 (30 %) ng•t/ml, 6009 (42 %) ng•t/ml og 15 985 (45 %) ng•t/ml hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til tenofovir hos voksne personer med CrCl < 10 ml/min som ikke får hemodialyse og hos personer med terminal nyresvikt som får peritoneal- eller andre former for dialyse, er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Doravirin

Doravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig av leveren. Det var ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til doravirin i en studie som sammenlignet 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child-Pugh klasse B, hovedsakelig grunnet økt score for encefalopati og ascites) med 8 pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Lamivudin

De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin er ikke bestemt hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetiske parametre ble ikke endret med synkende leverfunksjon. Sikkerhet og effekt av lamivudin er ikke etablert ved dekompensert leversykdom.

Tenofoviridisoprosil

Farmakokinetikken til tenofovir etter en dose tenofoviridisoprosil på 245 mg er undersøkt hos friske frivillige med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofovir mellom personer med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige.

Eldre

Selv om et begrenset antall deltagere over 65 år var inkludert (n = 36), har det ikke blitt identifisert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin hos pasienter som er minst 65 år sammenlignet med pasienter under 65 år i en fase 1-studie eller i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Farmakokinetikken til lamivudin og tenofovir er ikke undersøkt hos personer eldre enn 65 år. Ingen dosejustering er nødvendig.

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin, lamivudin og tenofovir er identifisert mellom menn og kvinner.

Etnisitet

Doravirin

Ingen klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert ut fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av doravirin hos friske og hiv-1-infiserte pasienter.

Lamivudin

Det er ingen signifikante eller klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til lamivudin.

Tenofoviridisoprosil

Det var ikke tilstrekkelig antall fra andre etniske grupper enn hvite for å bestemme potensielle farmakokinetiske forskjeller mellom disse populasjonene på en adekvat måte etter administrering av tenofoviridisoprosil.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksicitet

Doravirin

Reproduksjonsstudier med oralt administrert doravirin har blitt utført i rotter og kaniner med eksponeringer omtrent 9 ganger (rotter) og 8 ganger (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (RHD), uten noen effekt på embryoføtal (rotter og kaniner) eller pre-/postnatal (rotter) utvikling. Studier med drektige rotter og kaniner viste at doravirin overføres til fosteret gjennom morkaken, med føtale plasmakonsentrasjoner på opptil 40 % (kaniner) og 52 % (rotter) av maternell konsentrasjon sett på drektighetsdag 20.

Doravirin ble skilt ut i melken til lakterende rotter etter oral administrering, med konsentrasjon i melken omtrent 1,5 ganger konsentrasjonen i maternelt plasma.

Lamivudin

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer sammenlignet med de som blir oppnådd hos mennesker. En tilsvarende effekt ble ikke sett hos rotter selv ved svært høy systemisk eksponering.

Tenofoviridisoprosil

Reproduksjonstoksicitetsstudier hos rotter og kaniner viste ingen effekter på paring, fertilitet, drektighet eller føtale parametre. Tenofoviridisoprosil reduserte imidlertid levedyktighetsindeksen og vekten til avkommet i en peri-postnatal toksisitetstudie ved maternelt toksiske doser.

Karsinogenese

Doravirin

Langvarige orale karsinogenitetsstudier med doravirin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved estimerte eksponeringer opptil 6 ganger (mus) og 7 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Lamivudin

Langvarige karsinogenitetsstudier med lamivudin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved eksponeringer opptil 12 ganger (mus) og 57 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Tenofovirdisoproksil

Orale karsinogenitetsstudier i rotter og mus viste kun en lav forekomst av duodenaltumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Disse tumorene er trolig lite relevant for mennesker.

Mutagenese

Doravirin

Doravirin var ikke gentoksisk i et *in vitro*- eller *in vivo*- testbatteri.

Lamivudin

Lamivudin var mutagent i en L5178Y-muselymfomtest og klastogent i en cytogenetisk test som brukte kultiverte humane lymfocytter. Lamivudin var ikke mutagent i en mikrobiell mutagenitetstest, i en *in vitro* celletransformasjonstest, i en mikrokjernetest med rotter, i en cytogenetisk test av beinmarg med rotter og i en test for ikke-programmert DNA-syntese i rottelever.

Tenofovirdisoproksil

Tenofovirdisoproksil var mutagent i *in vitro* muselymfomtest og negativt i en *in vitro* bakteriell mutagenitetstest (Ames test). I en *in vivo* mikrokjernetest med mus var tenofovirdisoproksil negativt ved administrering til hannmus.

Nedsatt fertilitet

Doravirin

Det var ingen effekt på fertilitet, paringsevne eller tidlig embryoutvikling når doravirin ble gitt til rotter opptil 7 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD.

Lamivudin

Lamivudin påvirket ikke mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter.

Tenofovirdisoproksil

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner viste ingen effekter på paring, fertilitet, drektighet eller føtale parametre.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Doravirin

Administrering av doravirin i toksisitetsstudier med dyr var ikke forbundet med toksisitet.

Lamivudin

Administrering av lamivudin i toksisitetsstudier med dyr i høye doser var ikke forbundet med større organtoksisitet. Ved høyeste doseringsnivå ble det observert mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon med enkelte reduksjoner i levervekt. De klinisk relevante effektene som ble bemerket var reduksjon i antall røde blodceller og nøytropeni.

Tenofovirdisoproksil

Funn i toksisitetsstudier med gjentatt dosering i rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer større enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk, inkluderte endringer i nyrer og skjelett og en reduksjon av serumfosfatkonsentrasjonen. Skjelettoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert beintetthet (BMD) (rotter og hunder). Beintoksisitet

hos unge voksne rotter og hunder forekom ved eksponeringer ≥ 5 ganger eksponering hos pediatriske eller voksne pasienter. Beintoksisitet forekom hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funnene i studiene med rotter og aper indikerte at det var substansrelatert reduksjon i absorpsjon av fosfat i tarmen med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)
Hypromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silika, kolloidal, vannfri (E551)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Karnaubavoks (E903)
Hypromellose (E464)
Jernoksid, gult (E172)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i tett lukket originalboks for å beskytte mot fuktighet. Tørkemidlet skal ikke fjernes. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder en boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en barnesikret lukkeanordning med tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO 23. juni 2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.