1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg doraviriinia, 300 mg lamivudiinia (3TC) ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia tenofoviiridisoproksiilifumaraattina (TDF).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, soikea 21,59 mm x 11,30 mm tabletti, jossa on toisella puolella yhtiön logo ja merkintä 776 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Delstrigo on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV-1:n) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille, joilla ei havaita eikä ole aikaisemmin havaittu viitteitä resistenssistä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien ryhmän (NNRTI-ryhmän) lääkkeitä, lamivudiinia eikä tenofoviiria vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Delstrigo on myös tarkoitettu HIV-1-infektion hoitoon vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 35 kg painaville nuorille, joilla ei havaita eikä ole aikaisemmin havaittu viitteitä resistenssistä NNRTI-ryhmän lääkkeitä, lamivudiinia eikä tenofoviiria vastaan ja joilla aiemmin ilmenneet toksisuudet estävät sellaisten muiden hoito-ohjelmien käytön, jotka eivät sisällä tenofoviiridisoproksiilia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

Delstrigo-valmisteen suositeltu annostus on yksi 100/300/245 mg:n tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Annoksen säätäminen
Jos Delstrigo-valmistetta käytetään yhdessä rifabutiinin kanssa, doraviriiniannos on nostettava tasolle 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tämän vuoksi hoitoon on lisättävä yksi 100 mg:n doraviriinitabletti (sisältää pelkkää doraviriinia), joka otetaan noin 12 tunnin kuluttua Delstrigo-annoksesta (ks. kohta 4.5).

Doraviriinin samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole arvioitu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä

muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. debrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tioridatsiinin, nafsilliinin, modafiniilin, telotristaattietyylin) kanssa voida välttää, on otettava yksi 100 mg:n doraviriinitabletti kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua Delstrigo-annoksesta (ks. kohta 4.5).

Jos annos on unohtunut
Jos Delstrigo-annoksen unohtuminen huomataan 12 tunnin kuluessa sen tavanomaisesta ottoajankohdasta, potilaan on otettava annos mahdollisimman pian ja palattava sen jälkeen normaaliin aikatauluun. Jos Delstrigo-annoksen normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, potilaan on jätettävä unohtunut annos väliin ja otettava seuraava annos normaalin aikataulun mukaan. Potilas ei saa ottaa kahta annosta samanaikaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Doraviriinin, lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä on vain vähän tietoja yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi poiketa nuorempien potilaiden annostuksesta (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä on kiinnitettävä erityistä huomiota ikään liittyviin muutoksiin, kuten mahdolliseen munuaisten toiminnan heikkenemiseen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta
Potilaan Delstrigo-annostusta ei tarvitse muuttaa, jos arvioitu kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 50 ml/min.

Delstrigo-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan arvioitu CrCl-arvo on < 50 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Delstrigo-hoito on lopetettava, jos arvioitu kreatiniinipuhdistuma laskee arvon 50 ml/min alapuolelle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä pitäisi muuttaa, mikä ei ole mahdollista yhdistelmävalmistetta käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta ei vaadi doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa. Ei tiedetä, suurentaako vaikea maksan vajaatoiminta doraviriinialtistusta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmistetta annetaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Delstrigo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden tai alle 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Delstrigo otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisena (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 CYP3A -entsyymin voimakkaiden induktoreiden kanssa ei ole sallittua, sillä plasman doraviriinipitoisuus saattaa pienentyä huomattavasti, mikä voi heikentää Delstrigo-valmisteen tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi:
- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini, rifapentiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

- mitotaani
- entsalutamidi
- lumakaftori.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot ja doraviriinin käyttö

Doraviriinia ei ole tutkittu potilailla, joiden aikaisempi hoito jollakin muulla antiretroviruslääkkeellä on todettu virologisesti tehottomaksi. Seulonnassa todetut NNRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat poissulkukriteerejä vaiheen 2b/3 tutkimuksissa. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääkeherkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa (ks. kohta 5.1). Kliinistä näyttöä ei ole riittävästi, jotta doraviriinia voitaisiin suositella HIV-1-potilaille, joilla on havaittu viitteitä resistenssistä NNRTI-ryhmän lääkkeitä vastaan.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Doraviriinia sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.8). Lisäksi doraviriinia sisältävää kahden lääkkeen yhdistelmähoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.8). Hoidon määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava näiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Delstrigo-valmisteen käyttö on lopetettava heti ja on harkittava muuta hoitoa (tarpeen mukaan). Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin, ja asianmukainen hoito on aloitettava. Jos potilaalle on kehittynyt vaikea ihoon kohdistuva haittavaikutus, kuten SJS, TEN tai DRESS, Delstrigo-valmisteen käytön yhteydessä, Delstrigo-hoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa myöhemmin uudelleen.

B-hepatiitin vaikea akuutti paheneminen potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio

Kaikilta HIV-1-potilailta on testattava myös hepatiitti B -viruksen (HBV) mahdollinen esiintyminen ennen antiretroviruslääkityksen aloittamista.
Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1- ja HBV-infektio, on raportoitu B-hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisvaiheita (esim. maksan dekompensaatiota ja maksan vajaatoimintaa), kun lamivudiini- tai tenofoviiridisoproksiilihoito on lopetettu. Lamivudiini ja tenofoviiridisoproksiili ovat Delstrigo-valmisteen aineosia. Jos potilaalla on samanaikainen HIV-1- ja HBV-infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksen avulla vähintään useiden kuukausien ajan Delstrigo-hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -lääkityksen aloittaminen saattaa olla aiheellista, varsinkin jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen yhteydessä voi johtaa maksan dekompensaatioon ja maksan vajaatoimintaan.

Munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuminen tai paheneminen

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikkenemistä, myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja Fanconin oireyhtymää (munuaistiehyiden vaurio, johon liittyy vaikea hypofosfatemia). Tenofoviiridisoproksiili on Delstrigo-valmisteen yksi aineosa.

Delstrigo-valmisteen käyttöä on vältettävä, jos potilas käyttää parhaillaan tai on hiljattain käyttänyt munuaistoksisia lääkevalmisteita (esim. tulehduskipulääkkeitä suurina annoksina tai useita tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti) (ks. kohta 4.5). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu useiden tulehduskipulääkkeiden tai suurten tulehduskipulääkeannosten aloittamisen jälkeen HIV-potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriöiden riskitekijöitä ja joiden tila on näyttänyt vakaalta tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana. Osa potilaista tarvitsi sairaalahoitoa ja

munuaiskorvaushoitoa. Tarvittaessa tulehduskipulääkkeiden käytölle on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriöiden riskitekijöitä.

Jatkuva tai paheneva luukipu, raajakipu, luunmurtumat ja/tai lihaskipu tai lihasheikkous voivat olla proksimaalisen tubulopatian oireita, ja ne vaativat munuaisten toiminnan arvioimista riskipotilailla.

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma tulisi määrittää kaikilta potilailta ennen Delstrigo-hoidon aloittamista ja myös hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminnan riski tai hänellä on todettu munuaistapahtumia aikaisemman adefoviiridipivoksiilihoidon aikana, arvioitu kreatiniinipuhdistuma-, seerumin fosfori-, virtsan glukoosi- ja virtsan proteiiniarvot tulisi määrittää ennen Delstrigo-hoidon aloittamista, ja tarvittaessa munuaisten toimintaa on seurattava tavallista tiheämmin myös hoidon aikana potilaan lääketieteellisen tilan niin vaatiessa.

Lamivudiini ja tenofoviiridisoproksiili erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Delstrigo-hoito on lopetettava, jos arvioitu kreatiniinipuhdistuma laskee arvon 50 ml/min alapuolelle, koska se vaatisi lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosvälin muuttamista, mikä ei ole mahdollista kiinteäannoksista yhdistelmätablettia käytettäessä (ks. kohta 4.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset aikuisilla potilailla

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Tämä luuntiheyden pieneneminen korjaantui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luuntiheys pieneni eniten potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana hoito-ohjelmaa, johon kuului myös tehosteaineen kanssa annettu proteaasinestäjä.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luuston terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos luustomuutoksia epäillään tai todetaan, suositellaan tämän alan erikoislääkärin konsultointia.

Luustoon liittyvät vaikutukset pediatrisilla potilailla

Pitkäaikaisiin toksisiin luustovaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Tämän vuoksi suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa, jotta voidaan punnita riittävässä määrin tapauskohtaisesti hoidon hyöty-riskisuhdetta, päättää tarvittavasta hoidonaikaisesta seurannasta (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja harkita lisälääkityksen tarvetta.

Tenofoviiridisoproksiili voi aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Näiden tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien luuntiheyden muutosten vaikutuksista luuston pitkäaikaisterveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmuutta.

Jos pediatrisilla potilailla todetaan tai epäillään luustomuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai nefrologia.

Samanaikainen käyttö muiden viruslääkkeiden kanssa

Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmistetta ei saa antaa yhdessä muiden lamivudiinia sisältävien valmisteiden eikä tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).
Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmistetta ei saa käyttää yhdessä doraviriinin kanssa paitsi, jos doraviriinia tarvitaan annostuksen säätämiseen (esim. rifabutiinia käytettäessä) (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Käyttö CYP3A:n induktoreiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä doraviriinia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää doraviriinialtistusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu immuunireaktivaatio-oireyhtymää. Antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon alkuvaiheessa potilaille, joiden immuunijärjestelmä vastaa hoitoon, voi kehittyä tulehdusreaktio oireettomia tai piileviä opportunistisia infektioita vastaan (esimerkiksi *Mycobacterium avium* -infektio, sytomegalovirusinfektio, *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume [PCP] tai tuberkuloosi), mikä saattaa vaatia lisätutkimuksia ja hoitoa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia, autoimmuunihepatiittia, polymyosiittia ja Guillain-Barrén oireyhtymää), mutta niiden ilmaantumisajankohta vaihtelee enemmän ja ne voivat ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon alkamisesta.

Laktoosi

Delstrigo sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Delstrigo on täydellinen HIV-1-infektion yhdistelmähoito-ohjelma, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa. Tietoja mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa ei esitetä.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

Delstrigo sisältää doraviriinia, lamivudiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten kaikki näihin yksittäisiin lääkeaineisiin liittyvät tunnistetut yhteisvaikutukset koskevat myös Delstrigo-valmistetta, ja ne on lueteltu taulukossa 1.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset doraviriiniin, lamivudiiniin ja tenofoviiridisoproksiiliin

Doraviriini
Doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymin välityksellä, ja lääkevalmisteet, jotka indusoivat tai estävät CYP3A-entsyymin toimintaa, vaikuttavat todennäköisesti doraviriinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2). Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmistetta ei saa käyttää yhdessä CYP3A-entsyymin voimakkaiden induktoreiden kanssa, sillä plasman doraviriinipitoisuus saattaa pienentyä huomattavasti, mikä voi heikentää valmisteen tehoa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Samanaikainen käyttö CYP3A:n kohtalaisen induktorin, rifabutiinin, kanssa pienensi doraviriinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1). Jos Delstrigo-valmistetta käytetään yhdessä rifabutiinin kanssa, on annettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-annoksesta (ks. kohta 4.2).

Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän käyttöä yhdessä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden kanssa ei ole tutkittu, mutta doraviriinipitoisuuden pieneneminen on todennäköistä. Ellei samanaikaista käyttöä muiden CYP3A:n kohtalaisten induktoreiden (esim. debrafenibin, lesinuradin, bosentaanin, tioridatsiinin, nafsilliinin, modafiniilin, telotristaattietyylin) kanssa voida välttää, on annettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-annoksesta (ks. kohta 4.2).

Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän samanaikainen käyttö CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa plasman doraviriinipitoisuuden suurenemiseen. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, kun doraviriinia käytetään CYP3A:n estäjien kanssa.

Lamivudiini
Lamivudiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyissä tapahtuvan aktiivisen erittymisen välityksellä (ks. kohta 5.2), joten doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka heikentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta erittymisestä munuaistiehyissä, voi suurentaa lamivudiinin pitoisuutta seerumissa.
Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviiridisoproksiili eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyissä tapahtuvan aktiivisen erittymisen välityksellä (ks. kohta 5.2), joten doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka heikentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat OAT1-, OAT3- tai MRP4-kuljetusproteiinien välityksellä tapahtuvasta aktiivisesta erittymisestä munuaistiehyissä, voi suurentaa tenofoviirin pitoisuutta seerumissa.

Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen sisältämän tenofoviiridisoproksiilin vuoksi valmisteen käyttöä on vältettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on hiljattain käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Esimerkkejä tällaisista lääkeaineista ovat asikloviiri, sidofoviiri, gansikloviiri, valasikloviiri, valgansikloviiri, aminoglykosidit (esim. gentamysiini) ja tulehduskipulääkkeet suurina annoksina tai useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.4).

<u>Doraviriiniin, lamivudiiniin ja tenofoviiridisoproksiiliin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin</u>

Doraviriini
Doraviriinilla 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta niiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa, joiden imeytyminen ja/tai eliminoituminen tapahtuu kuljettajaproteiinien avulla tai jotka metaboloituvat CYP-entsyymien välityksellä.

Doraviriinin ja CYP3A:n herkän substraatin, midatsolaamin, samanaikainen käyttö pienenensi kuitenkin midatsolaamialtistusta 18 %, mikä viittaa siihen, että doraviriini saattaa olla CYP3A:n heikko induktori. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos doraviriinia annetaan yhdessä CYP3A:n herkkien substraattien kanssa, joilla on myös kapea terapeuttinen pitoisuusalue (tällaisia ovat esimerkiksi takrolimuusi ja sirolimuusi).

Lamivudiini
Lamivudiini ei estä eikä indusoi CYP-entsyymien toimintaa.

Tenofoviiri
In vitro -testien ja tenofoviirin tunnetun eliminoitumistien perusteella CYP-entsyymien kautta välittyvien tenofoviirin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni.

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukkoon 1 on kerätty varmistettuja ja muita voimakkaita Delstrigo-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia, mutta luettelo ei ole täydellinen (suureneminen on merkitty ↑, pieneneminen on merkitty ↓ ja ei muutosta on merkitty ↔). Kohdissa 4.4 ja 5.2 on lisätietoja muiden lääkevalmisteiden mahdollisista yhteisvaikutuksista tenofoviiridisoproksiilin tai lamivudiinin kanssa.

Taulukko 1: Delstrigo-valmisteen yksittäisten aineosien yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Liikahappoisuutta vähentävät lääkkeet		
antasidit (alumiini- ja magnesiumhydroksidi, oraalisuspensio) (20 ml kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 1,01 (0,92–1,11) C_{max} 0,86 (0,74–1,01) C_{24} 1,03 (0,94–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,83 (0,76–0,91) C_{max} 0,88 (0,76–1,01) C_{24} 0,84 (0,77–0,92)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
omepratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät		
lisinopriili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ lisinopriili	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Antiandrogeenit		
entsalutamidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Antibiootit		
nafsilliini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.
Epilepsialääkkeet		
karbamatsepiini okskarbatsepiini fenobarbitaali fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Diabeteslääkkeet		
metformiini (1 000 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ metformiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C_{max} 0,94 (0,86–1,03)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
kanagliflotsiini liraglutidi sitagliptiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ kanagliflotsiini ↔ liraglutidi ↔ sitagliptiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ripulilääkkeet		
telotristaattietyyli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Kihtilääkkeet ja virtsahapon eritystä lisäävät lääkeaineet		
lesinuradi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini kerta-annoksena (600 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena) Rifampisiini toistuvina annoksina (600 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,91 (0,78–1,06) C_{max} 1,40 (1,21–1,63) C_{24} 0,90 (0,80–1,01) ↓ doraviriini AUC 0,12 (0,10–0,15) C_{max} 0,43 (0,35–0,52) C_{24} 0,03 (0,02–0,04) (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↓ doraviriini AUC 0,50 (0,45–0,55) C_{max} 0,99 (0,85–1,15) C_{24} 0,32 (0,28–0,35) (CYP3A:n induktio)	Jos doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmistetta käytetään yhdessä rifabutiinin kanssa, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini /tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.
Syöpälääkkeet		
mitotaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Psykoosilääkkeet		
tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.
Atsolirakenteiset sienilääkkeet		
ketokonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 3,06 (2,85–3,29) C_{max} 1,25 (1,05–1,49) C_{24} 2,75 (2,54–2,98) (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
flukonatsoli itrakonatsoli posakonatsoli vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Kalsiuminestäjät		
diltiatseemi verapamiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Kystisen fibroosin hoitoon tarkoitetut lääkkeet		
lumakaftori	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.
Endoteliinireseptorin salpaajat		
bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
C-hepatiittilääkkeet		
elbasviiri + gratsopreviiri (50 mg elbasviiria kerran vuorokaudessa + 200 mg gratsopreviiria kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↑ doraviriini AUC 1,56 (1,45–1,68) C_{max} 1,41 (1,25–1,58) C_{24} 1,61 (1,45–1,79) (CYP3A:n esto) ↔ elbasviiri AUC 0,96 (0,90–1,02) C_{max} 0,96 (0,91–1,01) C_{24} 0,96 (0,89–1,04) ↔ gratsopreviiri AUC 1,07 (0,94–1,23) C_{max} 1,22 (1,01–1,47) C_{24} 0,90 (0,83–0,96)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ledipasviiri + sofosbuviiri (90 mg ledipasviiria kerta-annoksena + 400 mg sofosbuviiria kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↑ doraviriini AUC 1,15 (1,07–1,24) C_{max} 1,11 (0,97–1,27) C_{24} 1,24 (1,13–1,36) ↔ ledipasviiri AUC 0,92 (0,80–1,06) C_{max} 0,91 (0,80–1,02) ↔ sofosbuviiri AUC 1,04 (0,91–1,18) C_{max} 0,89 (0,79–1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98–1,09) C_{max} 1,03 (0,97–1,09) Odotetut: ↑ tenofoviiri	Jos doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti ledipasviiri/sofosbuviiri-yhdistelmää, potilaan tilaa on seurattava tenofoviiridisoproksiilin mahdollisten haittavaikutusten varalta.
sofosbuviiri/velpatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini ↑ tenofoviiri	Jos doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti sofosbuviiri/velpatasviiri-yhdistelmää, potilaan tilaa on seurattava tenofoviiridisoproksiilin mahdollisten haittavaikutusten varalta.
sofosbuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
daklatasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ombitasviiri/paritapreviiri /ritonaviiri ja dasabuviiri +/- ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↑ doraviriini (Ritonaviirista johtuva CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
dasabuviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
glekapreviiri, pibrentasviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↑ doraviriini (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ribaviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (*Hypericum perforatum)*	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikainen käyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
HIV-lääkkeet		
tenofoviiridisoproksiili (300 mg kerran vuorokaudessa, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,95 (0,80–1,12) C_{max} 0,80 (0,64–1,01) C_{24} 0,94 (0,78–1,12)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
lamivudiini + tenofoviiridisoproksiili (300 mg lamivudiinia kerta-annoksena + 245 mg tenofoviiridisoproksiilia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerta-annoksena)	↔ doraviriini AUC 0,96 (0,87–1,06) C_{max} 0,97 (0,88–1,07) C_{24} 0,94 (0,83–1,06) ↔ lamivudiini AUC 0,94 (0,88–1,00) C_{max} 0,92 (0,81–1,05) ↔ tenofoviiri AUC 1,11 (0,97–1,28) C_{max} 1,17 (0,96–1,42)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
takrolimuusi sirolimuusi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ doraviriini ↓ takrolimuusi, sirolimuusi (CYP3A:n induktio)	Veren takrolimuusi- ja sirolimuusipitoisuuksia on seurattava, sillä näiden lääkeaineiden annosta voi olla tarpeen muuttaa.
Kinaasinestäjät		
dabrafenibi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen annoksesta.
Muut		
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudiini	300 mg:n kerta-annos lamivudiinia oraaliliuoksena lamivudiini AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti sorbitolia tai muita osmoottisesti vaikuttavia sokerialkoholeja (esim. ksylitolia, mannitolia, laktitolia, maltitolia) sisältävien valmisteiden kanssa on vältettävä, mikäli mahdollista. Ellei pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti voida välttää, on harkittava HIV-1-viruskuorman tiheämpää seurantaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Opioidianalgeetit		
metadoni (20–200 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisenä annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↓ doraviriini AUC 0,74 (0,61–0,90) C_{max} 0,76 (0,63–0,91) C_{24} 0,80 (0,63–1,03) ↔ R-metadoni AUC 0,95 (0,90–1,01) C_{max} 0,98 (0,93–1,03) C_{24} 0,95 (0,88–1,03) ↔ S-metadoni AUC 0,98 (0,90–1,06) C_{max} 0,97 (0,91–1,04) C_{24} 0,97 (0,86–1,10)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
buprenorfiini naloksoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiri-disoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ buprenorfiini ↔ naloksoni	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ehkäisytabletit		
0,03 mg etinyyliestradiolia / 0,15 mg levonorgestreelia kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	↔ etinyyliestradioli AUC 0,98 (0,94–1,03) C_{max} 0,83 (0,80–0,87) ↑ levonorgestreeli AUC 1,21 (1,14–1,28) C_{max} 0,96 (0,88–1,05)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
norgestimaatti / etinyyliestradioli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiri-disoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ norgestimaatti/etinyyliestradioli	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet		
modafiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiri-disoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↓ doraviriini (CYP3A:n induktio)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ellei samanaikaista käyttöä voida välttää, on otettava 100 mg:n doraviriiniannos kerran vuorokaudessa, noin 12 tunnin kuluttua doraviriini/lamivudiini/tenofoviiri-disoproksiili-valmisteen annoksesta.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	**Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)***	**Suositukset samanaikaisesta käytöstä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen kanssa**
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet		
midatsolaami (2 mg kerta-annoksena, doraviriini 120 mg kerran vuorokaudessa)	↓ midatsolaami AUC 0,82 (0,70–0,97) C_{max} 1,02 (0,81–1,28)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Statiinit		
atorvastatiini (20 mg kerta-annoksena, doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ atorvastatiini AUC 0,98 (0,90–1,06) C_{max} 0,67 (0,52–0,85)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
rosuvastatiini simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu doraviriinin eikä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän kanssa. Odotetut: ↔ rosuvastatiini ↔ simvastatiini	Annosta ei tarvitse muuttaa.

↑ = suurenee, ↓ = pienenee, ↔ = ei muutosta
CI = luottamusväli
*$AUC_{0-\infty}$ kerta-annoksena annettaessa, AUC_{0-24} kerran vuorokaudessa annettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja doraviriinin käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 3 000 raskauden ensimmäisestä kolmanneksesta) yksittäisen vaikuttavan aineen, lamivudiinin, käytöstä muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistettynä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Kohtalaisen laajat tiedot (300−1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan vaikutukseen eivätkä sikiötoksisuuteen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri
Raskauden aikana antiretroviruslääkkeille altistuneiden äitien ja lasten voinnin seuraamista varten on perustettu antiretroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Lääkäreitä kehotetaan ilmoittamaan potilaat tähän rekisteriin.

Doraviriinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa kaniineilla todettiin varhaisten alkiokuolemien lisääntymistä mutta tätä vaikutusta ei havaittu rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on todettu läpäisevän ihmisen istukan. Lamivudiini voi estää solujen DNA:n kahdentumista (ks. kohta 5.3). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Varmuuden vuoksi Delstrigo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö doraviriini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet doraviriinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Lamivudiinihoitoa saaneiden äitien imettämien vastasyntyneiden/imeväisten elimistössä on todettu lamivudiinia. Tiedot yli 200:sta äiti–lapsiparista, jotka saivat hoitoa HIV-infektioon, osoittavat, että lamivudiinia HIV-infektioon saaneiden äitien imettämien lasten lamivudiinipitoisuudet seerumissa ovat hyvin pieniä (< 4 % äidin seerumin lääkeainepitoisuudesta) ja laskevat progressiivisesti määritysrajan alapuolelle siihen mennessä, kun rintamaitoa saaneet lapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta ei ole tietoja alle kolmen kuukauden ikäisten lasten hoidossa.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja Delstrigo-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa doraviriinilla, lamivudiinilla tai tenofoviiridisoproksiililla ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen altistustasoilla, jotka olivat suurempia kuin suositellun kliinisen annoksen aikaansaama altistus ihmisillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Delstrigo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Delstrigo-hoidon aikana on esiintynyt väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin doraviriinilla ja kahdella nukleosidirakenteisella käänteiskopioijaentsyymin estäjällä (NRTI-valmisteet), yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (4 %) ja päänsärky (3 %).

Haittavaikutustaulukko

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT ja DRIVE-AHEAD) ja markkinoilletulon jälkeen doraviriinilla ja kahdella NRTI-valmisteella havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Tiivistelmä doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmään liitetyistä haittavaikutuksista

Yleisyys	**Haittavaikutukset**
Infektiot	
Harvinainen	märkärakkulainen ihottuma

Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	neutropenia*, anemia*, trombosytopenia*
Hyvin harvinainen	punasoluaplasia*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	hypofosfatemia, hypokalemia*
Harvinainen	hypomagnesemia, maitohappoasidoosi*
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	poikkeavat unet, unettomuus[1]
Melko harvinainen	painajaisuni, masennus[2], ahdistuneisuus[3], ärtyisyys, sekavuustila, itsemurha-ajatukset
Harvinainen	aggressiivisuus, aistiharha, sopeutumishäiriö, mielialan muutos, unissakävely
Hermosto	
Yleinen	päänsärky, huimaus, uneliaisuus
Melko harvinainen	tarkkaavaisuuden häiriö, muistin heikkeneminen, parestesiat, hypertonia, huono unen laatu
Hyvin harvinainen	perifeerinen neuropatia (tai parestesiat)*
Verisuonisto	
Melko harvinainen	hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	yskä*, nenäoireet*
Harvinainen	hengenahdistus, nielurisojen liikakasvu
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu[4], oksentelu, ilmavaivat
Melko harvinainen	ummetus, vatsavaivat[5], vatsan pingotus, ruoansulatusvaivat, pehmeät ulosteet[6], ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö[7], haimatulehdus*
Harvinainen	ulostamispakko
Maksa ja sappi	
Harvinainen	rasvamaksa*, maksatulehdus[†]
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	hiustenlähtö*, ihottuma[8]
Melko harvinainen	kutina
Harvinainen	allerginen ihottuma, ruusufinni, angioedeema*
Tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	lihasten häiriöt*, luuntiheyden pieneneminen*
Melko harvinainen	lihassärky, nivelsärky, rabdomyolyysi*[‡], lihasheikkous*[‡]
Harvinainen	lihas- ja luustokipu, osteomalasia (ilmenee luukipuna ja johtaa harvoin luunmurtumiin)*, lihassairaus*
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	kohonnut kreatiniiniarvo*, proksimaalinen tubulopatia (myös Fanconin oireyhtymä)*
Harvinainen	akuutti munuaisvaurio, munuaisten toimintahäiriö, virtsakivi, munuaiskivitauti, akuutti munuaisten vajaatoiminta*, munuaisten vajaatoiminta*, akuutti munuaistiehyiden kuolio*, munuaistulehdus (myös akuutti interstitiaalinefriitti)*, nefrogeeninen diabetes insipidus*

Yleisyys	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsymys, kuume*
Melko harvinainen	voimattomuus, yleinen huonovointisuus
Harvinainen	rintakipu, vilunväristykset, kipu, jano
Tutkimukset	
Yleinen	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo[9]
Melko harvinainen	kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut amylaasiarvo, alentunut hemoglobiiniarvo
Harvinainen	kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo

*Tätä haittavaikutusta ei havaittu doraviriiniin liittyvänä haittavaikutuksena kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD ja DRIVE-SHIFT), mutta se on sisällytetty haittavaikutuksena tähän taulukkoon lamivudiinin ja/tai tenofoviiridisoproksiilin valmisteyhteenvedon perusteella. Tässä on käytetty lamivudiinin tai tenofoviiridisoproksiilin valmisteyhteenvedossa ilmoitettua suurinta yleisyysluokkaa.

†Tätä haittavaikutusta ei havaittu doraviriiniin liittyvänä haittavaikutuksena kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD ja DRIVE-SHIFT), mutta sitä on havaittu doraviriinia sisältävien hoito-ohjelmien markkinoilletulon jälkeisessä käytössä, ja se on yksi lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin valmisteyhteenvedoissa mainituista haittavaikutuksista. Tässä on käytetty lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin valmisteyhteenvedoissa ilmoitettua suurinta yleisyysluokkaa.

‡Tämä haittavaikutus voi liittyä proksimaaliseen tubulopatiaan. Sillä ei katsota olevan syy-yhteyttä tenofoviiridisoproksiiliin, ellei potilaalla ole tätä sairautta.

[1]unettomuus kattaa seuraavat tilat: unettomuus, nukahtamisvaikeus ja unihäiriö.

[2]masennus kattaa seuraavat tilat: masennus, masentunut mieliala, vaikea-asteinen masennus ja pitkäaikainen masennushäiriö.

[3]ahdistuneisuus kattaa seuraavat tilat: ahdistuneisuus ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö.

[4]vatsakipu kattaa seuraavat tilat: vatsakipu ja ylävatsakipu.

[5]vatsavaivat kattaa seuraavat tilat: vatsavaivat ja ylävatsavaivat.

[6]pehmeät ulosteet kattaa seuraavat tilat: pehmeät ulosteet ja poikkeavat ulosteet.

[7]ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö kattaa seuraavat tilat: ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö ja tiheä ulostaminen.

[8]ihottuma kattaa seuraavat tilat: ihottuma, makulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma ja nokkosihottuma.

[9]kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo kattaa seuraavat tilat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ja maksasoluvaurio.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektioita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkevalmisteita, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Doraviriinia sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4). Lisäksi doraviriinia sisältävää kahden lääkkeen yhdistelmähoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin avoimessa tutkimuksessa (IMPAACT 2014 [tutkimussuunnitelma 027]) viikkoon 48 mennessä 45:llä iältään 12 – alle 18-vuotiaalla HIV-1-infektoituneella pediatrisella potilaalla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio tai jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Pediatrisilla tutkittavilla havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisillakin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Doraviriini

Mahdollisista doraviriinin yliannostukseen liittyvistä akuuteista oireista ja löydöksistä ei ole tietoja.

Lamivudiini

Koska vain merkityksetön määrä lamivudiinia poistui (4 tunnin) hemodialyysissä, jatkuvassa peritoneaalidialyysissä ja automaattisessa peritoneaalidialyysissä, ei tiedetä, olisiko jatkuvasta hemodialyysistä kliinistä hyötyä lamivudiinin yliannostapauksessa.

Tenofoviiridisoproksiili

Tenofoviiridisoproksiili poistuu tehokkaasti hemodialyysissä, ja uuttokerroin on noin 54 %. Kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin 245 mg kerta-annoksena, neljän tunnin hemodialyysissä poistui noin 10 % annetusta tenofoviiriannoksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AR24

Vaikutusmekanismi

Doraviriini
Doraviriini on pyridonirakenteinen ei-nukleosidinen HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin estäjä. Se estää ei-kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin (RT) toimintaa ja estää näin HIV-1:n replikaation. Doraviriini ei estä ihmisen solujen DNA-polymeraaseja α, ß, eikä mitokondrioiden DNA-polymeraasia γ.

Lamivudiini
Lamivudiini on nukleosidianalogi. Solun sisällä lamivudiini fosforyloituu aktiiviseksi 5´-trifosfaattimetaboliitiksi, lamivudiinitrifosfaatiksi (3TC-TP). Lamivudiinitrifosfaatin pääasiallinen

vaikutusmekanismi on käänteiskopioijaentsyymin (RT) esto, joka perustuu DNA-ketjun katkeamiseen, kun nukleotidianalogi on kiinnittynyt viruksen DNA:han.

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviiridisoproksiili on asyklinen nukleosidifosfonaatti, adenosiinimonofosfaatin diesterianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu aluksi tenofoviiriksi diesterin hydrolyysin kautta, ja sen jälkeen solujen entsyymien katalysoimat fosforylaatiot muuttavat sen tenofoviiridifosfaatiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin toimintaa kilpailemalla luonnollisen substraatin, deoksiadenosiini-5´-trifosfaatin, kanssa, ja sitouduttuaan DNA:han se päättää DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on nisäkkäiden DNA-polymeraasien α, β ja mitokondrion DNA-polymeraasin γ heikko estäjä.

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Doraviriini
Doraviriinin EC_{50}-arvo oli 12,0±4,4 nM HIV-1:n villin tyypin laboratoriokantoja vastaan, kun sitä testattiin sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa MT4-GFP-reportterisoluja käyttäen. Doraviriini tehosi laajaan valikoimaan primaarisia HIV-1-isolaatteja (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), ja EC_{50}-arvot sijoittuivat välille 1,2–10,0 nM. Doraviriinilla ei ollut antagonistista antiviraalista vaikutusta, kun sitä käytettiin yhdessä lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa.

Lamivudiini
Lamivudiinin antiviraalista tehoa HIV-1-kantoja vastaan arvioitiin standardeja herkkyysmääritysmenetelmiä käyttäen useissa solulinjoissa, joihin kuului myös monosyyttejä ja perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC). EC_{50}-arvojen vaihteluväli oli 0,003–15 mikroM (1 mikroM = 0,23 mikrogrammaa/ml). Lamivudiinin EC_{50}-arvojen mediaanit HIV-1:n alaryhmien A−G viruksia ja O-ryhmän viruksia (n = 3, paitsi alaryhmässä B n = 2) vastaan olivat 60 nM (vaihteluväli: 20–70 nM), 35 nM (vaihteluväli: 30–40 nM), 30 nM (vaihteluväli: 20–90 nM), 20 nM (vaihteluväli: 3–40 nM), 30 nM (vaihteluväli: 1–60 nM), 30 nM (vaihteluväli: 20–70 nM), 30 nM (vaihteluväli: 3–70 nM) ja 30 nM (vaihteluväli: 20–90 nM). Kroonisen hepatiitti C -infektion hoidossa käytettävä ribaviriini (50 mikroM) heikensi lamivudiinin tehoa HIV-1:tä vastaan 3,5-kertaisesti MT-4-soluissa.

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviirin antiviraalista tehoa HIV-1:n laboratorioisolaatteja ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin T-lymfoblastoidisolulinjoissa, primaarisissa monosyytti-makrofagisoluissa ja perifeerisen veren lymfosyyteissä. Tenofoviirin EC_{50}-arvot olivat alueella 0,04–8,5 mikroM. Tenofoviiri tehosi soluviljelmässä HIV-1:n alatyyppeihin A, B, C, D, E, F, G ja O (EC_{50}-arvojen vaihteluväli 0,5-2,2 mikroM).

Resistenssi

Soluviljelmässä

Doraviriini
Soluviljelmässä, joka aloitettiin eri lähteistä peräisin olevilla ja eri alatyyppeihin kuuluvilla villin tyypin HIV-1-kannoilla, valikoitui doraviriinille resistenttejä kantoja ja myös NNRTI-lääkkeille resistenttejä HIV-1-kantoja. Havaittuja ilmaantuneita aminohapposubstituutioita käänteiskopioijaentsyymissä olivat: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ja Y318F. V106A-, V106M-, V108I-, H221Y-, F227C-, M230I-, P236L- ja Y318F-substituutiot heikensivät herkkyyttä doraviriinille 3,4–70-kertaisesti. Y318F-substituutio yhdessä V106A-, V106M-, V108I- tai F227C-substituution kanssa heikensi herkkyyttä doraviriinille enemmän kuin pelkkä Y318F, joka heikensi herkkyyttä doraviriinille 10-kertaisesti. Yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (K103N, Y181C) ei valikoitunut *in vitro* -tutkimuksessa. V106A (kerrannaismuutos noin 19) oli ensimmäinen ilmaantunut substituutio alatyypin B viruksessa ja V106A tai M alatyyppien A ja C viruksissa. Myöhemmin V106-

substituutioiden lisäksi ilmaantui F227(L/C/V) tai L234I (kaksoismutantteja, joihin liittynyt kerrannaismuutos oli > 100).

Lamivudiini
Lamivudiinille resistenttejä HIV-1-variantteja on valikoitunut soluviljelmässä ja lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla. Genotyyppinen analyysi osoitti, että resistenssi johtui spesifisestä aminohapposubstituutiosta HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin kodonissa 184, jossa metioniini oli vaihtunut joko isoleusiiniksi tai valiiniksi (M184V/I).

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviirilla valikoituneet HIV-1-isolaatit ilmensivät K65R-substituutiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä ja herkkyyden tenofoviirille todettiin alentuneen 2–4-kertaisesti. Lisäksi K70E-substituutio HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla, ja siihen liittyy lievästi alentunut herkkyys abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille.

Kliinisissä tutkimuksissa

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat
Doraviriini
Vaiheen 3 tutkimuksissa, DRIVE-FORWARD- ja DRIVE-AHEAD, joihin osallistui aiemmin hoitamattomia potilaita (n = 747), poissulkukriteereihin kuuluivat seuraavat NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot: 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.

Seuraava *de novo* -resistenssi todettiin resistenssianalyysin alaryhmässä (potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä oli yli 400 kopiota/ml, kun hoito todettiin virologisesti tehottomaksi tai kun potilaat keskeyttivät hoidon ennenaikaisesti, ja joiden resistenssitiedot olivat käytettävissä).

Taulukko 3. Resistenssin kehittyminen viikkoon 96 asti potilailla, joilla hoito oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi, ja hoidon varhaisessa vaiheessa keskeyttäneillä potilailla

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI-lääkkeet* (383)	DRV+r + NRTI-lääkkeet* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Suotuisa genotyyppi, n	15	18	32	33
Genotyyppinen resistenssi:				
Doraviriinille (DOR) tai/ vertailuryhmän valmisteelle (DRV tai EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-pohjaiselle lääkitykselle	2†	0	6	5
vain M184I/V	2	0	4	4
vain K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*Doraviriinihoitohaarassa (DOR) käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (333) tai ABC/3TC (50); DRV+r-hoitohaarassa käytetyt NRTI-lääkkeet: FTC/TDF (335) tai ABC/3TC (48)
†Potilaat saivat FTC/TDF-yhdistelmää
ABC = abakaviiri, FTC = emtrisitabiini, DRV = darunaviiri, r = ritonaviiri

Ilmaantuneisiin doraviriiniresistenssiin liittyneisiin substituutioihin RT-entsyymissä kuului yksi tai useampia seuraavista: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ja Y318Y/F.

Aikuiset tutkittavat, joilla oli saavutettu virologinen suppressio
DRIVE-SHIFT-tutkimukseen osallistuneilla potilailla (N = 670) oli saavutettu virologinen suppressio eivätkä he olleet aiemmin saaneet hoitoja, jotka olivat epäonnistuneet (ks. kohta Kliiniset kokemukset). Dokumentoitu puuttuva genotyyppinen resistenssi (ennen ensimmäisen hoidon aloittamista) doraviriinille, lamuvidiinille ja tenofoviirille oli eräs sisäänottokriteeri potilailla, jotka vaihtoivat hoitoa proteaasin tai integraasin estäjään pohjautuvasta hoito-ohjelmasta. Poissulkevat NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot on lueteltu edellä (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) lukuun ottamatta käänteiskopioijaentsyymin substituutioita K103N, G190A ja Y181C (hyväksyttiin DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa). Ennen hoitoa tehtyä dokumentoitua resistenssin genotyypitystä ei edellytetty potilailta, jotka vaihtoivat hoitoa NNRTI-pohjaisesta hoito-ohjelmasta.

Kliinisessä DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa yhdellekään tutkittavalle ei kehittynyt genotyyppistä tai fenotyyppistä resistenssiä doraviriinia, lamivudiinia tai tenofoviiridisoproksiilia vastaan Delstrigo-hoidon ensimmäisten 48 viikon aikana (välittömästi hoitoa vaihtaneet, N = 447) tai ensimmäisten 24 viikon aikana (viiveellä hoitoa vaihtaneet, N = 209). Yhdelle tutkittavalle kehittyi käänteiskopioijaentsyymin M184M/I-mutaatio ja fenotyyppinen resistenssi lamivudiinia ja emtrisitabiinia vastaan lähtötilanteen hoito-ohjelman aikana. Yhdelläkään 24 tutkittavasta (11 tutkittavaa välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä ja 13 tutkittavaa viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä), joilla oli lähtötilanteessa NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (käänteiskopioijaentsyymin mutaatioita K103N, G190A tai Y181C), hoitoa ei todettu virologisesti tehottomaksi viikkoon 48 mennessä tai hoidon keskeyttämisen ajankohtana.

Pediatriset tutkittavat
Kliinisessä IMPAACT 2014 -tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 027) yksikään tutkittava, jolla oli lähtötilanteessa saavutettu virologinen suppressio, ei täyttänyt resistenssianalyysin kriteereitä. Yksi aiemmin hoitamaton tutkittava, jonka kohdalla tutkimussuunnitelmassa mainitut virologisen tehottomuuden kriteerit (määritelmänä plasmasta tehdyn HIV-1-RNA-testin tulos 2 peräkkäisellä kerralla ≥ 200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen) täyttyivät, arvioitiin resistenssin kehittymisen suhteen; tutkittavalla ei todettu ilmenneen genotyyppistä eikä fenotyyppistä resistenssiä doraviriinia, lamivudiinia tai tenofoviiria vastaan.

Ristiresistenssi

Merkittävää ristiresistenssiä ei ole osoitettu doraviriinille resistenttien HIV-1-varianttien ja lamivudiinin/emtrisitabiinin tai tenofoviirin välillä eikä lamivudiinille tai tenofoviirille resistenttien varianttien ja doraviriinin välillä.

Doraviriini
Doraviriinia on tutkittu pienessä NNRTI-resistenttien potilaiden ryhmässä (K103N n = 7, G190A n = 1). Kaikkien potilaiden virusmäärä laski tasolle < 40 kopiota/ml viikkoon 48 mennessä. NNRTI-resistenssiin liittyvien eri substituutioiden aiheuttamalle lääkeherkkyyden heikkenemiselle, joka johtaa kliinisen tehon heikkenemiseen, ei ole asetettu raja-arvoa.

HIV-1:n laboratoriokannoissa, joissa on yleisiä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, K103N, Y181C, tai K103N/Y181C-substituutioita RT-entsyymissä, herkkyys doraviriinille on heikentynyt alle 3-kertaisesti villin tyypin virukseen verrattuna arvioituna sataprosenttisessa normaalissa ihmisen seerumissa. *In vitro* -tutkimuksissa doraviriini kykeni estämään NNRTI-resistenssiin liittyviä substituutioita K103N, Y181C ja G190A kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Herkkyyttä doraviriinille arvioitiin 10-prosenttisessa naudan sikiön seerumissa (*foetal bovine serum*, FBS) 96 erilaisen kliinisen isolaatin kokoelmassa, jossa oli NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. Kliinisissä isolaateissa, joissa oli Y188L-substituutio tai V106-substituutioita yhdistyneenä A98G-, H221Y-, P225H-, F227C- tai Y318F-substituutioon, herkkyys doraviriinille oli heikentynyt yli satakertaisesti. Muiden substituutioiden aikaansaama kerrannaismuutos oli 5–10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Ei tiedetä, onko herkkyyden 5–10-kertaisella heikkenemisellä kliinistä merkitystä.

Hoidon aikana ilmaantuneet doraviriiniresistenssiin liittyvät substituutiot saattavat aiheuttaa ristiresistenssiä efavirentsiä, rilpiviriiniä, nevirapiinia ja etraviriinia vastaan. Keskeisissä tutkimuksissa yhteensä kahdeksalle potilaalle kehittyi voimakas doraviriiniresistenssi, ja heistä kuudella oli fenotyyppinen resistenssi efavirentsiä ja nevirapiinia ja kolmella rilpiviriiniä vastaan ja kolmella osittainen resistenssi etraviriiniä vastaan Monogram Phenosense -analyysin perusteella.

Lamivudiini
Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien (NRTI) välillä on havaittu ristiresistenssiä. Lamivudiiniresistenssiin liittyvä substituutio M184I/V aiheuttaa resistenssiä emtrisitabiinia vastaan. Lamivudiinille resistentit HIV-1-mutantit olivat resistenttejä myös didanosiinille (ddI). Joillekin tsidovudiinin ja didanosiinin yhdistelmähoitoa saaneille potilaille on ilmaantunut useille käänteiskopioijaentsyymin estäjille, myös lamivudiinille, resistenttejä isolaatteja.

Tenofoviiridisoproksiili
Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien (NRTI) välillä on havaittu ristiresistenssiä. Tenofoviirilla valikoitunut K65R-substituutio HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut myös joillakin abakaviiri- tai didanosiinihoitoa saaneilla HIV-1-potilailla. HIV-1-isolaateissa, joissa oli K65R-substituutio, havaittiin alentunut herkkyys myös emtrisitabiinille ja lamivudiinille. Siksi näiden NRTI-lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiresistenssiä, jos potilaan viruksessa on K65R-substituutio. Tenofoviiridisoproksiilin kliinisen käytön yhteydessä valikoituneeseen K70E-substituutioon liittyy alentunut herkkyys abakaviirille, didanosiinille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille. Potilailta (n = 20), joiden HIV-1-virus ilmensi keskimäärin kolmea tsidovudiiniresistenssiin liittyvistä käänteiskopioijaentsyymin aminohapposubstituutiosta (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F tai K219Q/E/N), saaduissa HIV-1-isolaateissa herkkyys tenofoviirille oli alentunut 3,1-kertaisesti. Niillä potilailla, joiden virus ilmensi käänteiskopioijaentsyymin L74V-substituutiota mutta ei tsidovudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita (n = 8), vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli heikentynyt. Tietoja on vain rajallisesti potilaista, joilla oli HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä Y115F-substituutio (n = 3), Q151M-substituutio (n = 2) tai T69-insertio (n = 4), ja heillä kaikilla oli heikentynyt hoitovaste kliinisissä tutkimuksissa.

Kliiniset kokemukset

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat
Doraviriinin teho perustuu kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, vaikuttavalla vertailuaineella tehdyn kolmannen vaiheen monikeskustutkimuksen (DRIVE-FORWARD ja DRIVE-AHEAD) 96 viikon tulosten analyyseihin HIV-1-infektioituneista potilaista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkkeitä (n = 1 494). NNRTI-resistenssiin liittyvät substituutiot (ks. kohta Resistenssi) kuuluivat tutkimusten poissulkukriteereihin.

DRIVE-FORWARD-tutkimuksessa satunnaistettiin 766 tutkittavaa, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriinia 100 mg tai darunaviiria + ritonaviiria 800 + 100 mg kerran vuorokaudessa, ja näitä kumpaakin annettiin yhdessä emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän (FTC/TDF) tai abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmän (ABC/3TC) kanssa tutkijan valinnan mukaan. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta), 86 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli yli 200 solua/mm^3, 84 % oli miehiä, 27 % oli muita kuin valkoihoisia, 4 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B ja/tai hepatiitti C -infektio, 10 %:lla oli todettu AIDS, 20 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli yli 100 000 kopiota/ml, 13 % sai ABC/3TC-hoitoa ja 87 % sai FTC/TDF-hoitoa. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

DRIVE-AHEAD-tutkimuksessa satunnaistettiin 728 potilasta, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) -yhdistelmää tai efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (EFV/FTC/TDF) -yhdistelmää kerran vuorokaudessa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli 18−70 vuotta), 85 % oli miehiä, 52 % oli muita kuin valkoihoisia, 3 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti B tai hepatiitti C -infektio, 14 %:lla oli todettu AIDS, 21 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli > 100 000 kopiota/ml

ja 12 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli < 200 solua/mm^3. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

Taulukossa 4 ovat viikon 48 ja viikon 96 tulokset DRIVE-FORWARD- ja DRIVE-AHEAD-tutkimuksista. Doraviriinipohjaisten hoito-ohjelmien teho oli yhdenmukainen kaikissa demografisissa ja lähtötilanteen ennustetekijöiden mukaisissa ryhmissä.

Taulukko 4: Tehoa osoittava vaste (< 40 kopiota/ml, Snapshot-menettely) keskeisissä tutkimuksissa

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTI-lääkettä (383)	**DRV+ r + 2 NRTI-lääkettä (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Viikko 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Ero (95 % CI)	4,2 % (−1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (−1,5 %, 9,7 %)	
Viikko 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Ero (95 % CI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (−3,1 %, 9,6 %)	
Viikon 48 tulos (< 40 kopiota/ml) lähtötilanteen tekijöiden mukaan				
HIV-1-RNA-määrä, kopiota/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-solujen määrä, solua/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-peruslääkehoito				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Viruksen alatyyppi				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
muu kuin B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
CD4-solumäärän muutos lähtötasosta, keskiarvo				
Viikko 48	193	186	198	188
Viikko 96	224	207	238	223

*Viikon 96 analyysistä suljettiin pois tietyt potilaat, joiden HIV-1-RNA-määrä puuttui.

Aikuiset tutkittavat, joilla oli saavutettu virologinen suppressio
Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (DRIVE-SHIFT) hoidon vaihtamisen tehoa arvioitiin aikuisilla HIV-1-potilailla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio. Lähtötilanteen hoito, jonka muodostivat kaksi nukleosidista käänteiskopioijaentsyymin estäjää yhdistelmänä ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostetun proteaasinestäjän tai kobisistaatilla tehostetun elvitegraviirin tai NNRTI-lääkkeen kanssa, vaihdettiin Delstrigo-hoitoon. Edellytyksenä oli, että tutkittavilla oli saavutettu lähtötilanteen hoidolla virologinen suppressio (HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista eikä heillä ollut aiemmin ollut virologisesti tehottomiksi todettuja hoitoja eikä heillä dokumentoidusti ollut käänteiskopioijaentsyymin

substituutioita, jotka aiheuttavat resistenssin doraviriinia, lamivudiinia ja tenofoviiria vastaan (ks. kohta Resistenssi). Tutkittavat satunnaistettiin joko vaihtamaan Delstrigo-hoitoon lähtötilanteessa [N = 447, välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmä (ISG)] tai jatkamaan lähtötilanteen hoito-ohjelmaa viikkoon 24 asti, jolloin heidät vaihdettiin saamaan Delstrigo-hoitoa [N = 223, viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmä (DSG)]. Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 43 vuotta, 16 % tutkittavista oli naisia ja 24 % oli muita kuin valkoihoisia.

DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa välittömästi Delstrigo-hoitoon vaihtaminen osoittautui vertailukelpoiseksi viikolla 48 verrattuna lähtötilanteen hoidon jatkamiseen viikolla 24, mikä arvioitiin niiden tutkittavien osuutena, joilla HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml. Hoitotulokset on esitetty taulukossa 5. Tutkimusviikolla 24 vertailussa havaittiin yhdenmukaiset tulokset kussakin hoitoryhmässä.

Taulukko 5: Tehoa koskeva vaste (Snapshot-menettely) DRIVE-SHIFT-tutkimuksessa

Tulos	Delstrigo kerran vuorokaudessa ISG viikko 48 N = 447	Lähtötilanteen hoito DSG viikko 24 N = 223
HIV-1-RNA-määrä < 40 kopiota/ml	90 %	93 %
ISG-DSG-ero (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Niiden tutkittavien osuus (%), joiden HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml, lähtötilanteessa annetun hoidon mukaan		
Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu proteaasinestäjä	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Niiden tutkittavien osuus (%), joiden HIV-1-RNA-määrä oli < 40 kopiota/ml, lähtötilanteen CD4-positiivisten T-solujen määrän mukaan (solua/mm^3)		
< 200 solua/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 solua/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1-RNA-määrä ≥ 40 kopiota/ml†	3 %	4 %
Ei virologisia tietoja aikaikkunassa	8 %	3 %
Hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi‡	3 %	0
Hoidon keskeyttäminen muista syistä§	4 %	3 %
Mukana tutkimuksessa, mutta puuttuvia tietoja aikaikkunassa	0	0

*Hoitojen välisen eron 95 %:n luottamusväli laskettiin käyttämällä osittaen suhteen korjattua Mantel-Haenszel-menetelmää.

†Sisältää tutkittavat, jotka keskeyttivät tutkimushoidon tai tutkimukseen osallistumisen ennen viikkoa 48 välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä (ISG) tai ennen viikkoa 24 viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä (DSG) tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, sekä tutkittavat, joiden HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 40 kopiota/ml viikon 48 aikaikkunassa välittömästi hoitoa vaihtaneiden ryhmässä ja viikon 24 aikaikkunassa viiveellä hoitoa vaihtaneiden ryhmässä.

‡Sisältää tutkittavat, jotka keskeyttivät hoidon haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi, jos keskeyttäminen johti siihen, että määrätyn aikaikkunan ajalta ei ollut saatavilla hoitoa koskevia virologisia tietoja.

§Muita syitä ovat: katoaminen seurannasta, tutkimushoidon noudattamatta jättäminen, lääkärin päätös, tutkimussuunnitelmasta poikkeaminen tai suostumuksen peruuttaminen.

Lähtötilanteen hoito = ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu proteaasinestäjä (erityisesti atatsanaviiri, darunaviiri tai lopinaviiri) tai kobisistaatilla tehostettu elvitegraviiri tai NNRTI (erityisesti efavirentsi, nevirapiini tai rilpiviriini), jotka kaikki annettiin kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Haittavaikutuksista johtunut hoidon keskeyttäminen

DRIVE-AHEAD-tutkimuksessa pienempi osa Delstrigo-ryhmän potilaista (3,0 %) kuin EFV/FTC/TDF-ryhmän potilaista (6,6 %) keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi viikkoon 48 mennessä.

Pediatriset potilaat

DOR/3TC/TDF-yhdistelmän tehoa arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä tutkimuksessa 12 – alle 18-vuotiailla HIV-1-infektoituneilla pediatrisilla potilailla (IMPAACT 2014 [tutkimussuunnitelma 027]).

Tutkittavien mediaani-ikä oli lähtötilanteessa 15 vuotta (vaihteluväli 12–17 v), 58 % oli tyttöjä, 78 % oli aasialaisia ja 22 % oli mustaihoisia, ja CD4-positiivisten T-solujen määrän mediaani oli 713 solua/mm^3 (vaihteluväli 84–1 397). Tutkittavista, joilla oli saavutettu virologinen suppressio, suppressio säilyi DOR/3TC/TDF-hoitoon siirtymisen jälkeen viikon 24 kohdalla 95 %:lla (41/43) (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) ja viikon 48 kohdalla 93 %:lla tutkittavista (40/43) (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Delstrigo-valmisteen käytöstä ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV-1:n) aiheuttaman infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun terveille tutkittaville (N = 24) annettiin kerta-annoksena tyhjään mahaan yksi tabletti doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmistetta, doraviriini-, lamivudiini- ja tenofoviirialtistus oli samantasoinen kuin annettaessa doraviriinia (100 mg:n tabletteina) + lamivudiinia (300 mg:n tabletteina) + tenofoviiridisoproksiilia (245 mg:n tabletteina). Kun terveille tutkittaville annettiin yksi Delstrigo-tabletti runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, doraviriinin C_{24}-arvo suureni 26 % mutta AUC- ja C_{max}-arvot eivät muuttuneet merkittävästi. Lamivudiinin C_{max}-arvo pieneni 19 %, kun sitä annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, mutta AUC ei muuttunut merkittävästi. Tenofoviirin C_{max} pieneni 12 % ja AUC suureni 27 %, kun sitä annettiin runsaasti rasvaa sisältäneen aterian yhteydessä. Nämä farmakokineettiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä.

Doraviriini
Doraviriinin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja HIV-1-potilailla. Doraviriinin farmakokinetiikka on HIV-1-potilailla samanlainen kuin terveillä tutkittavilla. Vakaa tila saavutettiin yleensä päivään 2 mennessä, kun valmiste annettiin kerran vuorokaudessa, ja AUC_{0-24}-, C_{max}- ja C_{24}-arvojen kumuloitumissuhteet sijoittuivat välille 1,2–1,4. Alla ovat doraviriinin vakaan tilan aikaiset farmakokineettiset arvot populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun doraviriinia annetaan HIV-1-potilaille 100 mg kerran vuorokaudessa.

Parametri GM (% CV)	AUC_{0-24} µg•h/ml	C_{max} µg/ml	C_{24} µg/ml
Doraviriini 100 mg kerran vuorokaudessa	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: geometrinen keskiarvo, % CV: Geometrinen variaatiokerroin			

Imeytyminen

Suun kautta annettaessa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluttua annoksesta. Doraviriinin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 64 % 100 mg:n tabletin jälkeen.

Jakautuminen

Laskimoon annetun mikroannoksen perusteella doraviriinin jakautumistilavuus on 60,5 litraa. Doraviriini sitoutuu plasman proteiineihin noin 76-prosenttisesti.
Biotransformaatio

In vitro -tietojen perusteella doraviriini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Doraviriini
Doraviriinin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 15 tuntia. Doraviriini eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin katalysoiman oksidatiivisen metabolian välityksellä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen sappeen saattaa edistää doraviriinin eliminoitumista, mutta tätä eliminoitumistietä ei pidetä merkittävänä. Muuttumattoman lääkeaineen erittyminen virtsaan on vähäistä.

Lamivudiini
Suun kautta annettu lamivudiini imeytyy nopeasti ja jakautuu laaja-alaisesti. Kun lamivudiinia annettiin 60 terveelle tutkittavalle toistuvina annoksina suun kautta 300 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, vakaan tilan aikainen C_{max}-arvo ($C_{max,ss}$) oli 2,04 ± 0,54 mikrog/ml (keskiarvo ± SD) ja vakaan tilan aikainen 24 tunnin AUC-arvo ($AUC_{24,ss}$) oli 8,87 ± 1,83 mikrog•h/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä. Noin 71 % laskimoon annetusta lamivudiiniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Metaboloitumisella on vain vähäinen merkitys lamivudiinin eliminoitumistienä. Ainoa tunnettu metaboliitti ihmisillä on trans-sulfoksidimetaboliitti (noin 5 % suun kautta annetusta annoksesta 12 tunnin kuluttua). Useimmissa kerta-annostutkimuksissa eliminoitumisen puoliintumisajan ($t_{½}$) keskiarvo oli 5–7 tuntia HIV-1-potilailla tai terveillä tutkittavilla, joista otettiin seeruminäytteitä 24 tunnin ajan annoksen jälkeen. HIV-1-potilailla kokonaispuhdistuma oli 398,5 ± 69,1 ml/min (keskiarvo ± SD).

Tenofoviiridisoproksiili
Kun HIV-1-potilaille annettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiilia kerta-annoksena tyhjään mahaan, maksimipitoisuus (C_{max}) saavutettiin tunnin kuluessa. C_{max}-arvo oli 0,30 ± 0,09 mikrog/ml ja AUC-arvo 2,29 ± 0,69 mikrog•h/ml. Suun kautta annetusta tenofoviiridisoproksiilista peräisin olevan tenofoviirin hyötyosuus on tyhjään mahaan annettaessa noin 25 %. Alle 0,7 % tenofoviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* pitoisuusalueella 0,01–25 mikrog/ml. Noin 70–80 % laskimoon annetusta tenofoviiriannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena virtsaan 72 tunnin kuluessa annoksesta. Tenofoviiri eliminoituu glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyissä tapahtuvan aktiivisen erittymisen välityksellä, ja aikuisilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 80 ml/min, munuaispuhdistuma on 243,5 ± 33,3 ml/min (keskiarvo ± SD). Suun kautta annetun tenofoviirin terminaalinen puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja.

Munuaisten vajaatoiminta

Doraviriini
Doraviriinin erittyminen munuaisten kautta on vähäistä. Kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, doraviriinialtistus oli kerta-annoksen jälkeen vajaatoimintaa sairastaneilla 31 % suurempi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi tutkittavista, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) oli 17−317 ml/min, osoitti, ettei munuaisten toiminnalla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta doraviriinin farmakokinetiikkaan. Lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden eikä dialyysipotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Lamivudiini
Lamivudiinitutkimukset osoittavat, että potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, lamivudiinin pitoisuus plasmassa (AUC) suurenee pienentyneen puhdistuman vuoksi. Lamivudiinia koskevien tietojen perusteella Delstrigo-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min.

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviirin farmakokineettiset parametrit määritettiin tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n kerta-annoksen jälkeen 40 aikuiselta, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta joilla oli eriasteinen munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma-arvon perusteella (normaali munuaisten toiminta:

CrCl > 80 ml/ml, lievä vajaatoiminta: CrCl = 50–79 ml/min, kohtalainen vajaatoiminta: CrCl = 30−49 ml/min ja vaikea vajaatoiminta: CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl > 80) ja joilla tenofoviirialtistuksen keskiarvo (%CV) oli 2185 (12 %) ng•h/ml, altistus suureni lievässä munuaisten vajaatoiminnassa tasolle 3064 (30 %) ng•h/ml, kohtalaisessa vajaatoiminnassa tasolle 6009 (42 %) ng•h/ml ja vaikeassa vajaatoiminnassa tasolle 15 985 (45 %) ng•h/ml.

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu aikuisilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min ja jotka eivät saa hemodialyysihoitoa, eikä loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka saavat peritoneaalidialyysihoitoa tai muuta dialyysihoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Doraviriini
Doraviriini metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Doraviriinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun kahdeksaa tutkittavaa, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (luokiteltu Child-Pugh-luokkaan B pääasiassa kohonneiden enkefalopatia- ja askiites-pisteiden vuoksi), verrattiin kahdeksaan tutkittavaan, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Doraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Lamivudiini
Lamivudiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan toiminnan heikkeneminen ei muuttanut farmakokineettisiä parametrejä. Lamivudiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus.

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on arvioitu 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannoksen jälkeen tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien ja niiden tutkittavien, joilla ei ollut vajaatoimintaa, välillä.

Pediatriset potilaat

Keskimääräinen altistus doraviriinille 54 pediatrisella potilaalla (ikä 12 v – alle 18 v, paino vähintään 35 kg), jotka saivat doraviriinia tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa IMPAACT 2014 -tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 027), oli samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saivat doraviriinia tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa.
Doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän annon jälkeen altistukset lamivudiinille ja tenofoviirille olivat pediatrisilla tutkittavilla samankaltaiset kuin aikuisilla lamivudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annon jälkeen (taulukko 6).

Taulukko 6: Doraviriinin, lamivudiinin ja tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka doraviriinin tai doraviriini/lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän annon jälkeen HIV-infektoituneilla pediatrisilla potilailla, ikä 12 v – alle 18 v ja paino vähintään 35 kg

Parametri*	Doraviriini†	Lamivudiini‡	Tenofoviiri‡
$AUC_{0–24}$ (µg•h/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Esitetty geometrisena keskiarvona (%CV: geometrinen variaatiokerroin)
†Populaatiofarmakokineettinen analyysi (n = 54)
‡Intensiivinen farmakokineettinen analyysi (n = 10)
Lyhenteet: AUC = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C_{max} = maksimipitoisuus; C_{24} = pitoisuus 24 tunnin kohdalla

Iäkkäät

Vaikka 65 vuotta täyttäneitä tutkittavia on ollut vain rajallinen määrä (n = 36), doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja alle 65-vuotiaiden tutkittavien välillä vaiheen 1 tutkimuksessa eikä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Lamivudiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Sukupuoli

Doraviriinin, lamivudiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja miesten ja naisten välillä.

Etninen tausta

Doraviriini
Doraviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä etniseen taustaan liittyviä eroja terveistä tutkittavista ja HIV-1-potilaista tehdyn doraviriinin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lamivudiini
Lamivudiinin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eikä kliinisesti merkityksellisiä eroja eri etnisten ryhmien välillä.

Tenofoviiridisoproksiili
Muita etnisiä ryhmiä kuin valkoihoisia ei ollut riittävästi, jotta voitaisiin luotettavasti arvioida tenofoviiridisoproksiilin mahdollisia farmakokineettisiä eroja näiden ryhmien välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Doraviriini
Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa doraviriinia annettiin suun kautta, ja altistustaso oli noin 9-kertainen (rotilla) tai 8-kertainen (kaniineilla) verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annostusta käytettäessä. Näissä tutkimuksissa ei havaittu alkion- tai sikiönkehitykseen (rotilla ja kaniineilla) eikä pre-/postnataaliseen kehitykseen (rotilla) kohdistuvia vaikutuksia. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että doraviriini läpäisee istukan, ja tiineyden 20. päivänä sikiön plasman lääkeainepitoisuus oli suurimmillaan 40 % (kaniinit) tai 52 % (rotat) emon plasman lääkeainepitoisuudesta.

Suun kautta annettu doraviriini erittyi imettävien rottien maitoon, ja pitoisuus maidossa oli noin 1,5-kertainen verrattuna emon plasman lääkeainepitoisuuteen.

Lamivudiini
Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta kaniineilla havaittiin varhaisten alkiokuolemien lisääntymistä systeemisillä altistustasoilla, jotka olivat suhteellisen pieniä ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla ei havaittu vastaavaa vaikutusta edes hyvin suurilla systeemisillä altistustasoilla.

Tenofoviiridisoproksiili
Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen eikä sikiönkehitykseen kohdistuneita vaikutuksia. Tenofoviiridisoproksiili alensi kuitenkin elinkykyisyysindeksiä ja poikasten painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisina annoksina.

Karsinogeneesi

Doraviriini
Suun kautta annetulla doraviriinilla tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla eivät viitanneet karsinogeeniseen vaikutukseen arvioiduilla altistustasoilla, jotka olivat enintään 6-kertaisia (hiirillä) tai 7-kertaisia (rotilla) verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

Lamivudiini
Lamivudiinilla tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla eivät viitanneet karsinogeeniseen vaikutukseen altistustasoilla, jotka olivat enintään 12-kertaisia (hiirillä) tai 57-kertaisia (rotilla) verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

Tenofoviiridisoproksiili
Rotille ja hiirille suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin vain pohjukaissuolikasvainten vähäistä ilmaantumista hiirillä erittäin suuria annoksia käytettäessä. Näillä kasvaimilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisten hoidossa.

Mutageneesi

Doraviriini
Doraviriini ei ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo* -testisarjoissa.

Lamivudiini
Lamivudiini oli mutageeninen hiiren lymfoomakokeessa L5178Y-solulinjassa ja klastogeeninen sytogeneettisessä testissä ihmisen lymfosyyttiviljelmässä. Lamivudiini ei ollut mutageeninen mikrobeilla tehdyssä mutageenisuustestissä, solujen transformaatiokokeessa *in vitro*, rotan mikrotumatestissä, rotan luuytimen sytogeneettisessä testissä eikä S-vaiheen ulkopuolisen DNA-synteesin (*unscheduled DNA synthesis*) testissä rotan maksassa.

Tenofoviiridisoproksiili
Tenofoviiridisoproksiili oli mutageeninen *in vitro* hiiren lymfoomakokeessa, ja tulos oli negatiivinen *in vitro* bakteereilla tehdyssä mutageenisuustestissä (Amesin testi). Hiiren mikrotumatestissä *in vivo* tulos oli negatiivinen, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin uroshiirille.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Doraviriini
Doraviriini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen, paritteluun eikä varhaiseen alkionkehitykseen annoksina, joiden aikaansaama altistus oli enintään 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua annosta käytettäessä.

Lamivudiini
Lamivudiini ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

Tenofoviiridisoproksiili
Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen eikä sikiöön kohdistuneita vaikutuksia.

Toistuvien annosten toksisuus

Doraviriini
Doraviriinilla ei ollut toksisia vaikutuksia eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa.

Lamivudiini
Suuret lamivudiiniannokset eivät aiheuttaneet elintärkeisiin elimiin kohdistuneita toksisia vaikutuksia eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Suurimmilla annostasoilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa ja joissakin tapauksissa maksan painon alenemista. Havaittuja kliinisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolumäärän pieneneminen ja neutropenia.

Tenofoviiridisoproksiili
Rotilla, koirilla ja apinoilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa kliinistä altistusta vastaavilla tai sitä suuremmilla altistustasoilla havaittuja vaikutuksia, joilla voi olla merkitystä kliinisessä käytössä, olivat munuais- ja luustomuutokset ja seerumin fosfaattipitoisuuden pieneneminen. Toksiset luustovaikutukset diagnosoitiin osteomalasiaksi (apinoilla) ja luuntiheyden pienenemiseksi (rotilla ja koirilla). Nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla toksisia luustovaikutuksia havaittiin altistustasoilla, jotka olivat ≥ 5-kertaisia lapsipotilaiden tai aikuisten potilaiden altistukseen verrattuna. Nuorilla infektoiduilla apinoilla toksisia luustovaikutuksia esiintyi hyvin suurilla altistustasoilla ihonalaisen annostelun jälkeen (≥ 40-kertainen altistus verrattuna potilaiden altistukseen). Rotilla ja apinoilla tehtyjen tutkimusten löydökset viittasivat tutkittavaan aineeseen liittyvään fosfaatin vähentyneeseen imeytymiseen suolistosta ja mahdolliseen sekundaariseen luuntiheyden pienenemiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Natriumstearylifumaraatti

Kalvopäällyste

Karnaubavaha (E903)
Hypromelloosi (E464)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivatusainetta purkista. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Jokaisessa pahvikotelossa on polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki ja silikageeliä kuivatusaineena.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot:
- 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia
- 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.