

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu, 300 mg lamivudinu (3TC) a 245 mg tenofovir-disoproxil ve formě tenofovir-disoproxil-fumarát (TDF).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutá, oválná tableta o rozměrech 21,59 mm x 11,30 mm, na jedné straně s vyraženým firemním logem a 776 a na druhé straně hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Delstrigo je indikován k léčbě dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) bez prokázané předchozí či současné rezistence na léčiva ze třídy nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), lamivudinu nebo tenofoviru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Delstrigo je také indikován k léčbě dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg, kteří jsou infikováni HIV-1 bez prokázané předchozí či současné rezistence na léčiva ze třídy nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), lamivudin nebo tenofovir a kteří zaznamenali toxicitu, které vylučují použití jiných režimů, které neobsahují tenofovir-disoproxil (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Delstrigo je jedna 100/300/245 mg tableta užívaná perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Úprava dávky

Pokud je přípravek Delstrigo podáván současně s rifabutinem, má být dávka doravirinu zvýšena na 100 mg dvakrát denně. Toho je dosaženo přidáním jedné 100mg tablety doravirinu (ve formě monokomponentního přípravku), přibližně 12 hodin po dávce přípravku Delstrigo (viz bod 4.5).

Současné podávání doravirinu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno, ale předpokládá se pokles koncentrací doravirinu. Pokud se současnému podávání s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. dabrafenibem, lesinuradem, bosentanem, thioridazinem, nafcilem,

modafinilem, ethyl-teloristátem) nelze vyhnout, užívá se denně jedna 100mg tableta doravirinu, přibližně 12 hodin po dávce přípravku Delstrigo (viz bod 4.5).

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Delstrigo do 12 hodin od doby, kdy ji obvykle užívá, má ji užít, jakmile to bude možné a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže pacient dávku přípravku Delstrigo vynechá a uplynulo více než 12 hodin, neměl by vynechanou dávku užívat a měl by místo toho užít příští dávku v pravidelně plánovanou dobu. Pacient nemá užívat 2 dávky najednou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

O používání doravirinu, lamivudinu a tenofovir-disoproxil u pacientů ve věku 65 let a starších jsou jen omezené údaje. Nejsou žádné důkazy o tom, že by starší pacienti potřebovali jiné dávkování, než mladší pacienti (viz bod 5.2). U této věkové skupiny se kvůli s věkem souvisejícím změnám, jako je pokles renálních funkcí, doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 50 ml/min není úprava dávky přípravku Delstrigo nutná.

Přípravek Delstrigo se nemá nasazovat u pacientů s odhadovanou $\text{CrCl} < 50$ ml/min (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Delstrigo je nutno vysadit, pokud odhadovaná CrCl klesne pod 50 ml/min (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je potřebná úprava dávkovacího intervalu lamivudinu a tenofovir-disoproxil, jíž nelze pomocí kombinované tablety dosáhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Child-Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Child-Pugh) poruchou funkce jater není úprava dávky doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxil potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Child-Pugh) nebyl doravirin studován. Není známo, zda se u pacientů se těžkou poruchou funkce jater expozice doravirinu zvýší. Proto se při podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxil pacientům se těžkou poruchou funkce jater doporučuje opatrnost (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Delstrigo u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Delstrigo se musí užívat perorálně, jednou denně s jídlem nebo bez jídla a musí se polykat celý (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A ze skupiny cytochromu P450, je kontraindikováno, protože se předpokládá, že dojde k významnému poklesu plasmatických koncentrací doravirinu, což může účinnost přípravku Delstrigo snižovat (viz body 4.4 a 4.5). Mezi tyto léčivé přípravky patří následující, výčet tím však není omezen:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid

- lumakافتور

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Substituce NNRTI a používání doravirinu

Doravirin nebyl hodnocen u pacientů s předchozím virologickým selháním jiné antiretrovirové terapie. Mutace asociované s NNRTI zjištěné při screeningu byly součástí vylučovacích kritérií ve studiích fáze 2b/3. Hraníční hodnota pro sníženou citlivost, k níž došlo různými substitucemi v NNRTI a jenž je spojena se snížením klinické účinnosti, nebyla stanovena (viz bod 5.1). Není k dispozici dostatečný klinický důkaz, který by podpořil používání u pacientů infikovaných HIV-1 se známkami rezistence k NNRTI.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou léčivými přípravky obsahujícími doravirin hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.8). V okamžiku předepsání léčby mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba léčbu doravirinem okamžitě ukončit a podle potřeby zvážit alternativní léčbu. Klinický stav pacienta má být pečlivě sledován a má být zahájena odpovídající léčba. Pokud se u pacienta při užívání doravirinu rozvinula závažná reakce jako je TEN, nesmí být u tohoto pacienta léčba doravirinem nikdy znovu zahájena.

Závažná akutní exacerbace hepatitidy B u pacientů koinfikovaných HIV-1 a HBV

Všichni pacienti s HIV-1 mají být před zahájením antiretrovirové léčby testováni na přítomnost viru hepatitidy B (HBV).

U pacientů koinfikovaných HIV-1 a HBV, kteří vysadili léčbu lamivudinem nebo tenofovir-disoproxilem, což jsou dvě složky přípravku Delstrigo, byly hlášeny závažné akutní exacerbace hepatitidy B (např. dekompenzace a selhání jater). Pacienti, kteří jsou koinfikováni HIV-1 a HBV, mají nejméně několik měsíců po ukončení léčby přípravkem Delstrigo být pečlivě sledováni jak klinicky, tak laboratorně. Pokud je to vhodné, lze doporučit zahájení léčby hepatitidy B, zvláště u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou, protože exacerbace hepatitidy po léčbě může vést k dekompenzaci a selhání jater.

Nový výskyt nebo zhoršení poruchy funkce ledvin

Při používání tenofovir-disoproxilu, což je jedna ze složek přípravku Delstrigo, byla hlášena porucha funkce ledvin, včetně případů akutního selhání ledvin a Fanconioho syndromu (renální tubulární poškození s těžkou hypofosfatemí).

Přípravku Delstrigo je nutno se vyhnout při současném nebo nedávném použití nefrotoxických léčivých přípravků (např. vysokých nebo opakovaných dávek nesteroidních antirevmatik (NSAID)) (viz bod 4.5). U pacientů infikovaných HIV s rizikovými faktory renální dysfunkce, kteří se zdáli být při léčbě tenofovir-disoproxilem stabilizováni, byly po nasazení vysokých nebo opakovaných dávek nesteroidních antirevmatik hlášeny případy akutního selhání ledvin. U některých pacientů byla nutná hospitalizace a renální substituční léčba. U pacientů s rizikem renální dysfunkce je v případě potřeby nutno zvážit alternativy k nesteroidním antirevmatikům.

Projevem proximální renální tubulopatie mohou být přetrvávající nebo zhoršující se bolesti kostí, bolesti v končetinách, fraktury a/nebo bolest nebo slabost svalů, což má být u ohrožených pacientů podnětem k vyhodnocení renálních funkcí.

U všech pacientů se před zahájením léčby přípravkem Delstrigo a podle klinické potřeby i v jejím průběhu doporučuje stanovit odhadovanou CrCl. U pacientů ohrožených renální dysfunkcí, včetně

pacientů, kteří byli v minulosti postiženi renálními příhodami při užívání adefovir-dipivoxilu, se doporučuje před zahájením léčby přípravkem Delstrigo stanovit odhadovanou CrCl, hladiny sérového fosforu, glukózy v moči a bílkoviny v moči, přičemž během léčby přípravkem Delstrigo je nutno podle pacientova zdravotního stavu provádět častější vyhodnocování renálních funkcí.

Lamivudin a tenofovir-disoproxil se vylučují hlavně ledvinami. Přípravek Delstrigo je nutno vysadit, pokud odhadovaná CrCl klesne pod 50 ml/min, protože tabletou s fixní kombinací nelze dosáhnout úpravy intervalu mezi dávkami potřebné u lamivudinu a tenofovir-disoproxilu (viz bod 4.2).

Ztráta kostní hmoty a poruchy mineralizace

Hustota minerálů v kosti

V klinických hodnoceních u dospělých infikovaných HIV-1 byl tenofovir-disoproxil spojen s mírně většími poklesy hustoty minerálů v kosti a zvýšením biochemických markerů kostního metabolismu, což naznačuje zvýšení kostního obratu v porovnání s komparátory. Sérové hladiny parathormonu a hladiny 1,25-vitaminu D byly u subjektů léčených tenofovir-disoproxilem rovněž vyšší. V jiných studiích (prospektivních a průřezových) byly nejvýraznější poklesy hustoty minerálů v kosti pozorovány u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci režimů obsahujících potencovaný inhibitor proteázy.

S proximální renální tubulopatií mohou být spojeny kostní abnormality (vzácně přispívající k frakturám).

Vliv změn hustoty minerálů v kosti a biochemických markerů souvisejících s tenofovir-disoproxilem na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko fraktury není znám. Vyhodnocení hustoty minerálů v kosti je nutno zvážit u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří mají v anamnéze patologickou frakturu kosti nebo jiné rizikové faktory osteoporózy nebo ztrátu kostní hmoty. I když vliv suplementace kalcia a vitaminu D nebyl studován, může být u všech pacientů taková suplementace užitečná. Při podezření na kostní abnormality je nutno si vyžádat příslušné konzilium.

Poruchy mineralizace

Ve spojení s používáním tenofovir-disoproxilu byly hlášeny případy osteomalacie související s proximální renální tubulopatií, projevující se jako bolesti kostí nebo bolesti v končetinách, které mohou přispívat k frakturám. Při proximální renální tubulopatii byly rovněž hlášeny artralgie a svalové bolesti nebo slabost. U pacientů s rizikem renální dysfunkce, kteří během léčby přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil mají přetrvávající nebo zhoršující se kostní nebo svalové příznaky, je nutno uvažovat o hypofosfatemii a osteomalacii sekundární po proximální renální tubulopatii (viz bod 4.4).

Současné podávání s dalšími antiretrovirovými

Kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil se nesmí podávat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudin nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid nebo adefovir-dipivoxil (viz bod 4.5). Kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil se nemá podávat s doravirinem, ledaže by to bylo potřeba k úpravě dávky (např. s rifabutinem) (viz body 4.2 a 4.5).

Použití s induktory CYP3A

Při předepisování doravirinu s léčivými přípravky, které mohou snížit expozici doravirinu, je nutná opatrnost (viz body 4.3 a 4.5).

Syndrom imunitní reaktivity

U pacientů léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií byl hlášen syndrom imunitní reaktivity. Během počáteční fáze kombinované antiretrovirové léčby se může u pacientů s reagujícím imunitním systémem vyvinout zánětlivá odpověď na neaktivní nebo reziduální oportunní infekce (jako jsou

infekce bakterií *Mycobacterium avium*, cytomegalovirová infekce, pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* [PCP] nebo tuberkulóza), což si může vyžádat další vyšetření a léčbu.

Při imunitní reaktivaci byl rovněž hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba, autoimunitní hepatitida, polymyozitida a Guillainův-Barrého syndrom); doba do nástupu je však variabilnější a k výskytu může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

Laktóza

Přípravek Delstrigo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Delstrigo představuje kompletní režim léčby infekce HIV-1, proto se nemá podávat s dalšími antiretrovirovými. Informace o potenciálních interakcích s jinými antiretrovirovými nejsou uvedeny.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Přípravek Delstrigo obsahuje doravirin, lamivudin a tenofovir-disoproxil, proto jsou všechny interakce zjištěné u těchto látek individuálně relevantní i pro přípravek Delstrigo a jsou uvedeny v tabulce 1.

Vliv jiných léčivých přípravků na doravirin, lamivudin a tenofovir-disoproxil

Doravirin

Doravirin se primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A, přičemž se předpokládá, že léčivé přípravky, které CYP3A indukují nebo inhibují, budou mít vliv na clearance doravirinu (viz bod 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil by se neměly podávat současně s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A, protože se předpokládá, že dojde k významným poklesům plasmatických koncentrací doravirinu, což může snížit účinnost doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu (viz body 4.3 a 5.2).

Současné podávání se středně silným induktorem CYP3A rifabutinem snižovalo koncentrace doravirinu (viz tabulka 1). Pokud se přípravek Delstrigo podává současně s rifabutinem, je nutno 12 hodin po počáteční dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu podat 100mg dávku doravirinu (viz bod 4.2).

Současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno, ale předpokládá se pokles koncentrací doravirinu. Pokud se současně podává s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcilin, modafinil, ethyl-telotristat) nelze vyhnout, musí se přibližně 12 hodin po podání dávky doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu podávat 100mg dávka doravirinu denně (viz bod 4.2).

Současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu a léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím doravirinu. Pokud se však doravirin podává s inhibitory CYP3A, úprava dávky není potřebná.

Lamivudin

Jelikož se lamivudin primárně eliminuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece (viz bod 5.2), může současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky, které snižují renální funkce nebo konkurují při aktivní tubulární sekreci, zvýšit sérové koncentrace lamivudinu.

Tenofovir-disoproxil

Jelikož se tenofovir primárně eliminuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece (viz bod 5.2), může současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxil s léčivými přípravky, které snižují renální funkce nebo konkurují při aktivní tubulární sekreci prostřednictvím OAT1, OAT3 nebo MRP4, zvýšit sérové koncentrace tenofoviru.

Vzhledem k tenofovir-disoproxilové složce kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil je nutno se vyhnout používání přípravku při současném nebo nedávném použití nefrotoxických léčivých přípravků. Některými příklady, výčet však není úplný, jsou aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciclovir, valganciklovir, aminoglykosidy (např. gentamicin), vysoké nebo opakované dávky nesteroidních antirevmatik (viz bod 4.4).

Vliv doravirinu, lamivudinu a tenofovir-disoproxil na jiné léčivé přípravky

Doravirin

Není pravděpodobné, že by doravirin v dávce 100 mg jednou denně měl klinicky relevantní vliv na plasmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou při absorpci a/nebo eliminaci závislé na transportních proteinech, nebo které se metabolizují enzymy CYP.

Nicméně současné podávání doravirinu a citlivého substrátu CYP3A midazolamu vedlo k 18 % poklesu expozice midazolamu, což naznačuje, že doravirin může být slabým induktorem CYP3A. Proto je při současném podávání doravirinu a léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP3A a které zároveň mají úzké terapeutické rozmezí (např. takrolimus a sirolimus), nutná opatrnost.

Lamivudin

Lamivudin enzymy CYP ani neinhibuje, ani neindukuje.

Tenofovir

Na základě výsledků experimentů *in vitro* a známé eliminační cesty tenofoviru je potenciál k interakcím tenofoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkovaným CYP nízký.

Tabulka interakcí

Tabulka 1 ukazuje prokázané a jiné potenciální lékové interakce s jednotlivými složkami přípravku Delstrigo, nicméně není vše zahrnující (zvýšení je uvedeno jako ↑, snížení jako ↓ a beze změny jako ↔). Ohledně potenciálních lékových interakcí s tenofovir-disoproxilem nebo lamivudinem (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulka 1: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Delstrigo a dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladiny léčivého přípravku Poměr geometrické střední hodnoty (90% CI)*	Doporučení týkající se současného podávání s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem
Antacida		
antacidum (perorální suspenze hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Úprava dávkování není nutná.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirinu AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Úprava dávkování není nutná.

omeprazol	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu		
lisinopril	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ lisinoprilu	Úprava dávkování není nutná.
Antiandrogeny		
enzalutamid	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antibiotika		
nafcilin	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Antikonvulziva		
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbital fenytoin	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metforminu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Úprava dávkování není nutná.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ kanagliflozinu ↔ liraglutidu ↔ sitagliptinu	Úprava dávkování není nutná.

Antidiarhoika		
ethyl-telotristát	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Léky k terapii dny a urikosurika		
lesinurad	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Antimykobakteriální léky		
<p>Jednorázové podání rifampicinu (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)</p> <p>Opakované podání rifampicinu (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)</p>	<p>↔ doravirinu AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)</p> <p>↓ doravirinu AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Indukce CYP3A)</p>	Současné podávání je kontraindikováno.
rifapentin	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současné podávání je kontraindikováno.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	<p>↓ doravirinu AUC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Indukce CYP3A)</p>	Pokud se s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem podává rifabutin, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Antineoplastika		
mitotan	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současné podávání je kontraindikováno.

Antipsychotika		
thioridazin	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Azolová antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	<p>↑ doravirinu AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inhibice CYP3A)</p>	Úprava dávkování není nutná.
flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)</p>	Úprava dávkování není nutná.
Blokátory vápníkového kanálu		
diltiazem verapamil	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)</p>	Úprava dávkování není nutná.
Léčba cystické fibrózy		
lumakaftor	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současné podávání je kontraindikováno.
Antagonisté endothelinového receptoru		
bosentan	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.

Antivirotika proti viru hepatitidy C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	<p>↑ doravirinu AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibice CYP3A)</p> <p>↔ elbasviru AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazopreviru AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Úprava dávkování není nutná.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	<p>↑ doravirinu AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasviru AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuviru 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>Předpokládá se: ↑ tenofoviru</p>	Pacienti léčení doravirinem/lamivudinem/ tenofovir-disoproxilem současně s ledipasvirem/sofosbuvirem mají být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky spojené s tenofovir- disoproxilem.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ doravirinu ↑ tenofoviru</p>	Pacienti léčení doravirinem/lamivudinem/ tenofovir-disoproxilem současně s sofosbuvir/velpatasvir mají být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky spojené s tenofovir- disoproxilem.
sofosbuvir	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ doravirinu</p>	Úprava dávkování není nutná.
daklatasvir	<p>Interakce s doravirinem nebo s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ doravirinu</p>	Úprava dávkování není nutná.

ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir a dasabuvir +/- ritonavir	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A v důsledku ritonaviru)	Úprava dávkování není nutná.
dasabuvir	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
glekaprevir, pibrentasvir	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↑ doravirinu (Inhibice CYP3A)	Úprava dávkování není nutná.
ribavirin	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ doravirinu	Úprava dávkování není nutná.
Rostlinné přípravky		
třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno.
Antivirotika proti HIV		
tenofovir-disoproxil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Úprava dávkování není nutná.
lamivudin + tenofovir- disoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir-disoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirinu AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudinu AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofoviru AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Úprava dávkování není nutná.

Imunosupresiva		
takrolimus sirolimus	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ doravirinu ↓ takrolimu, sirolimu (Indukce CYP3A)</p>	Je třeba monitorovat koncentraci takrolimu a sirolimu v krvi, protože může být potřeba upravit dávkování těchto látek.
Inhibitory kinázy		
dabrafenib	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Různé		
roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	<p>Jednorázová dávka perorálního roztoku obsahujícího 300 mg lamivudinu</p> <p>lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %</p>	Pokud je to možné, je třeba se vyhnout chronickému současnému podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy (např.: xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, pokud se chronickému současnému podávání vyhnout nelze.

Opioidní analgetika		
methadon (20-200 mg QD individuální dávka, doravirin 100 mg QD)	<p>↓ doravirinu</p> <p>AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63; 1,03)</p> <p>↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)</p>	Úprava dávkování není nutná.
buprenorfin naloxon	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ buprenorfinu ↔ naloxonu</p>	Úprava dávkování není nutná.
Perorální kontraceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	<p>↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87)</p> <p>↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)</p>	Úprava dávkování není nutná.
norgestimát/ethinylestradiol	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↔ norgestimátu/ethinylestradiolu</p>	Úprava dávkování není nutná.
Psychostimulancia		
modafinil	<p>Interakce s doravirinem ani s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem nebyla hodnocena.</p> <p>Předpokládá se: ↓ doravirinu (Indukce CYP3A)</p>	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se současnému podávání vyhnout nelze, musí se denně přibližně 12 hodin po dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu užívat 100mg dávka doravirinu.
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	<p>↓ midazolamu AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)</p>	Úprava dávkování není nutná.

Statiny		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatinu AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Úprava dávkování není nutná.
rosuvastatin simvastatin	Interakce s doravirem ani s doravirem/lamivudinem/tenofovir- disoproxilem nebyla hodnocena. Předpokládá se: ↔ rosuvastatinu ↔ simvastatinu	Úprava dávkování není nutná.
↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny CI = interval spolehlivosti; SD = jednorázová dávka; QD = jednou denně; BID = dvakrát denně *AUC _{0-∞} pro jednu dávku, AUC ₀₋₂₄ při podávání jednou denně.		

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání doravirinu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje. Velké množství údajů získaných u těhotných žen (více než 3 000 závěrů z prvního trimestru), které užívaly individuální aktivní složku lamivudinu v kombinaci s jinými antiretrovirovými, žádnou malformační toxicitu neuvádí. Středně velké množství údajů získaných u těhotných žen (mezi 300 až 1 000 závěrů z těhotenství) žádné malformace ani fetální/neonatální toxicitu související s tenofovir-disoproxilem neuvádí.

Antiretrovirový těhotenský registr

K monitorování výsledků u matek i plodů u pacientek exponovaných v těhotenství antiretrovirovými látkami byl zaveden antiretrovirový těhotenský registr. Lékařům se doporučuje pacientky do tohoto registru zapsat.

Studie doravirinu na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Studie tenofovir-disoproxilenu na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky tenofovir-disoproxilenu, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Studie lamivudinu na zvířatech prokázaly zvýšení počtu časných úmrtí embryí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3). Placentální přenos lamivudinu byl u lidí prokázán. Lamivudin může inhibovat replikaci DNA v buňce (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Z preventivních důvodů se doporučuje přípravek Delstrigo v těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se doravirin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané na zvířatech vylučování doravirinu do mléka neprokázaly (viz bod 5.3).

Lamivudin byl zjištěn u kojených novorozenců/děti léčených žen. Na základě více než 200 párů matka/dítě léčených pro infekci HIV jsou sérové koncentrace lamivudinu u kojených dětí žen léčených pro HIV velmi nízké (< 4 % sérových koncentrací u matky) a progresivně klesají na nedetekovatelné hladiny, jakmile kojení dosáhnou 24 týdnů věku. Pokud jde o bezpečnost lamivudinu při podávání dětem mladším tří měsíců nejsou k dispozici žádné údaje.

Tenofovir se vylučuje do lidského mléka. O vlivu tenofoviru na novorozence/kojence není k dispozici dostatek informací.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účinku přípravku Delstrigo na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky doravirinu, lamivudinu ani tenofovir-disoproxilenu na fertilitu při vyšších expozičních hladinách, než jsou expozice u lidí při doporučeném klinickém dávkování (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Delstrigo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že během léčby přípravkem Delstrigo byly hlášeny únava, závrať a somnolence (viz bod 4.8). To je nutno vzít v úvahu při hodnocení pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích fáze 3 s doravirem plus 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea (4 %) a bolest hlavy (3 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky doravirinu plus 2 NRTI z klinických studií fáze 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT a DRIVE AHEAD) a zkušenosti po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů a frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový souhrn nežádoucích účinků souvisejících s doravirem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem

Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Vzácné	pustulózní vyrážka
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	neutropenie*, anémie*, trombocytopenie*
Velmi vzácné	čistá aplazie červené řady
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	hypofosfatemie, hypokalemie*
Vzácné	hypomagnesemie, laktátová acidóza*
Psychiatrické poruchy	
Časté	abnormální sny, insomnie ¹ ,
Méně časté	noční můry, deprese ² , úzkost ³ , podrážděnost, zmatenost, sebevražedné myšlenky
Vzácné	agresivita, halucinace, adaptační poruchy, změny nálad, somnambulismus
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesti hlavy, točení hlavy, somnolence
Méně časté	poruchy pozornosti, zhoršení paměti, parestezie, hypertonie, nekvalitní spánek
Velmi vzácné	periferní neuropatie (nebo parestezie)*
Cévní poruchy	

Frekvence	Nežádoucí účinky
Méně časté	hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	kašel*, nazální symptomy*
Vzácné	dyspnoe, tonzilární hypertrofie
Gastrointestinální poruchy	
Časté	nauzea, průjem, bolest břicha ⁴ , zvracení, flatulence
Méně časté	zácpa, abdominální diskomfort ⁵ , abdominální distenze, dyspepsie, měkká stolice ⁶ , poruchy gastrointestinální motility ⁷ , pankreatitida
Vzácné	rektální tenismus
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	jaterní steatóza*, hepatitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	alopecie*, vyrážka ⁸
Méně časté	svědění
Vzácné	alergická dermatitida, rosacea, angioedém*
Není známo	toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	svalové poruchy*
Méně časté	myalgie, artralgie, rhabdomyolýza* [†] , muskulární slabost* [†]
Vzácné	muskuloskeletální bolest, osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a zřídka přispívající k frakturám)*, myopatie*
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	zvýšení hladiny kreatininu*, proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu)*
Vzácné	akutní poškození ledvin, porucha ledvin, močové konkrementy, nefrolitiáza, akutní renální selhání*, renální selhání*, akutní tubulární nekróza*, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy)*, nefrogenní diabetes insipidus*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	únava, horečka*
Méně časté	astenie, malátnost
Vzácné	bolesti na hrudi, zimnice, žízeň
Vyšetření	
Časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy ⁹
Méně časté	zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny amylázy, pokles koncentrace hemoglobinu
Vzácné	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi
*Tento nežádoucí účinek nebyl v klinických hodnoceních fáze 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) jako nežádoucí účinek související s doravirinem zjištěn, nicméně je do této tabulky jako nežádoucí účinek zařazen na základě souhrnu údajů o přípravku 3TC a/nebo TDF. Použila se nejvyšší kategorie frekvence uvedená v souhrnu údajů o přípravku u	

Frekvence	Nežádoucí účinky
3TC nebo TDF.	
†	Tento nežádoucí účinek se může objevit v důsledku proximální renální tubulopatie. Nepřítomnost tohoto stavu se nepovažuje se za příčinnou souvislost s tenofovir-disoproxilem.
¹	insomnie zahrnuje: insomnii, časnou insomnii a poruchu spánku
²	deprese zahrnuje: depresi, depresivní náladu, těžkou depresi a perzistentní depresivní poruchu
³	úzkost zahrnuje: úzkost a generalizovanou úzkostnou poruchu
⁴	bolest břicha zahrnuje: bolest břicha a bolest v horní části břicha
⁵	abdominální diskofort zahrnuje: abdominální diskomfort a diskomfort v epigastriu
⁶	měkká stolice zahrnuje: měkkou stolicí a abnormální stolicí
⁷	porucha gastrointestinální motility zahrnuje: poruchu gastrointestinální motility a časté vyprazdňování střev
⁸	vyrážka zahrnuje: vyrážku, makulární vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, papulózní vyrážku a urtikarii (kopřivku)
⁹	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy zahrnuje: zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a hepatocelulární poškození

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu je velmi různá a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza

U tenofovir-disoproxilu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byly hlášeny případy laktátové acidózy. U pacientů s predispozičními faktory, jako jsou například pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater nebo pacienti užívající konkomitantní léčivé přípravky, u níž je známo, že způsobuje laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-disoproxilem, a to včetně fatálních následků.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), jako je toxická epidermální nekrolýza (TEN), byly hlášeny v souvislosti s léčbou obsahující doravirin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu byla hodnocena u 45 infikovaných HIV-1 virologicky suprimovaných nebo dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let do 48. týdne v otevřené studii (IMPAACT 2014 (protokol 027)). Bezpečnostní profil u pediatrických subjektů byl podobný tomu u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Doravirin

O potenciálních akutních příznacích a známkách předávkování doravirinem nejsou žádné informace.

Lamivudin

Jelikož (4hodinovou) hemodialýzou, kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou a automatizovanou peritoneální dialýzou byla odstraněna pouze zanedbatelná množství lamivudinu, není známo, zda při předávkování lamivudinem poskytne kontinuální hemodialýza klinický prospěch.

Tenofovir-disoproxil

Tenofovir-disoproxil se hemodialýzou odstraňuje účinně s koeficientem extrakce přibližně 54 %. Po jedné 245mg dávce tenofovir-disoproxilu odstranila 4hodinová hemodialýza přibližně 10 % podané dávky tenofoviru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J05AR24

Mechanismus účinku

Doravirin

Doravirin je pyridinonový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy HIV-1, který inhibuje replikaci HIV-1 nekompetitivní inhibicí reverzní transkriptázy (RT) HIV-1. Doravirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy α , β , ani mitochondriální DNA polymerázu γ .

Lamivudin

Lamivudin je nukleosidový analog. Intracelulárně se lamivudin fosforyluje na aktivní 5'-trifosátový metabolit, lamivudin-trifosfát (3TC-TP). Hlavním mechanismem účinku 3TC-TP je inhibice reverzní transkriptázy prostřednictvím terminace řetězce DNA po inkorporaci nukleotidového analoga.

Tenofovir-disoproxil

Tenofovir-disoproxil je acyklický nukleosidový fosfonátový diesterový analog adenosin-monofosfátu. Tenofovir-disoproxil vyžaduje počáteční hydrolyzu diesteru ke konverzi na tenofovir a následnou fosforylaci buněčnými enzymy ke vzniku tenofovir-difosfátu. Tenofovir-difosfát inhibuje aktivitu reverzní transkriptázy HIV-1 tím, že soutěží s přirozeným substrátem deoxyadenosin 5'-trifosátem a po inkorporaci do DNA terminací řetězce DNA. Tenofovir-difosfát je slabým inhibitorem savčích DNA polymeráz α a β a mitochondriální DNA polymerázy γ .

Antivirová aktivita v buněčné kultuře

Doravirin

Doravirin vykazoval hodnotu EC_{50} $12 \pm 4,4$ nmol proti divokým typům laboratorních kmenů HIV-1, pokud se testoval v přítomnosti 100% normálního lidského séra za použití reportérových buněk MT4-GFP. Doravirin vykázal antivirovou aktivitu proti širokému panelu primárních izolátů HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmezí od 1,2 nmol do 10,0 nmol. Antivirová aktivita doravirinu nebyla při kombinaci s lamivudinem a tenofovir-disoproxilem antagonistická.

Lamivudin

Antivirová aktivita lamivudinu proti HIV-1 byla hodnocena na řadě buněčných linií, včetně monocytů a mononukleárů z periferní krve pomocí použití standardních stanovení citlivosti. Hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,003 až 15 μ mol (1 μ mol = 0,23 mikrogramů na ml). Mediány hodnot EC_{50} lamivudinu byly 60 nmol (rozmezí: 20 až 70 nmol), 35 nmol (rozmezí: 30 až 40 nmol), 30 nmol (rozmezí: 20 až 90 nmol), 20 nmol (rozmezí: 3 až 40 nmol), 30 nmol (rozmezí: 1 až 60 nmol), 30 nmol (rozmezí: 20 až 70 nmol), 30 nmol (rozmezí: 3 až 70 nmol) a 30 nmol (rozmezí: 20 až 90 nmol) proti kladům HIV-1 A až G a virům skupiny O (n = 3, kromě n = 2 u kladu B), v uvedeném pořadí. V buňkách MT-4

ribavirin (50 μmol) použitý při léčbě chronické infekce HCV snižuje anti-HIV-1 aktivitu lamivudinu 3,5krát.

Tenofovir-disoproxil

Antivirová aktivita tenofoviru proti laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena u T-lymfoblastoidních buněčných linií, primárních monocytů/makrofágů a lymfocytů z periferní krve. Hodnoty EC_{50} tenofoviru byly v rozmezí 0,04 až 8,5 μmol . V buněčné kultuře vykazoval tenofovir protivirovou aktivitu proti HIV-1 kladů A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} se pohybovaly v rozmezí od 0,5 do 2,2 μmol).

Rezistence

V buněčné kultuře

Doravirin

Kmeny rezistentní na doravirin byly selektovány v buněčné kultuře, přičemž se vycházelo z divokých typů HIV-1 různého původu a podtypů i z HIV-1 rezistentního na NNRTI. Pozorované vznikající substituce aminokyselin v reverzní transkriptáze zahrnovaly: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, Y318F. Substituce V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L a Y318F vedly k 3,4- až 70násobnému snížení citlivosti na doravirin. Y318F v kombinaci s V106A V106M, V108I nebo F227C způsobila větší snížení citlivosti na doravirin než samotná Y318F, která vedla k 10násobnému snížení citlivosti na doravirin. Časté mutace vyvolávající rezistenci na NNRTI (K103N, Y181C) nebyly v této *in vitro* studii selektovány. Jako počáteční substituce ve virovém podtypu B a V106A nebo M ve virových podtypech A a C se objevovala V106A (dávající násobek změny okolo 19). Následně se vedle substituce V106 objevila F227(L/C/V) nebo L234I (dvojitě mutanty dávající násobek změny > 100).

Lamivudin

V buněčné kultuře a u subjektů léčených lamivudinem byly selektovány lamivudin-rezistentní varianty HIV-1. Genotypová analýza prokázala, že rezistence byla následkem specifické substituce aminokyseliny v reverzní transkriptáze HIV-1 v kodonu 184, kdy se methionin zaměnil buď za isoleucin nebo valin (M184V/I).

Tenofovir-disoproxil

Izoláty HIV-1 selektované tenofovirem exprimovaly v reverzní transkriptáze HIV-1 substituci K65R a vykazovaly 2- až 4násobné snížení citlivosti na tenofovir. Kromě toho byla v reverzní transkriptáze HIV-1 tenofovirem selektována substituce K70E, která vede k mírnému snížení citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin a tenofovir.

V klinických hodnoceních

Dosud neléčené dospělé subjekty

Doravirin

Ve studiích fáze 3, DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD, byli zahrnuti dosud neléčení pacienti ($n = 747$), kdy součástí kritérií pro nezařazení byly následující substituce NNRTI: 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.

V podsouboru, u kterého se prováděla analýza rezistence (subjekty s RNA HIV-1 více než 400 kopií na ml při virologickém selhání nebo při předčasném ukončení účasti ve studii, pro které byly údaje o rezistenci), byly pozorovány následující *de novo* rezistence.

Tabulka 3: Rozvoj rezistence v populaci, u které došlo k virologickému selhání definovaném v protokolu až do 96. týdne + populaci, která předčasně léčbu ukončila

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV+r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Úspěšný genotyp, n	15	18	32	33
Genotypová rezistence na				
DOR nebo kontrola (DRV nebo EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI, backbone	2**	0	6	5
pouze M184I/V	2	0	4	4
pouze K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI v rameni DOR: FTC/TDF (333) nebo ABC/3TC (50); NRTI v rameni DRV+r: FTC/TDF (335) nebo ABC/3TC (48) ** Subjekty dostávaly FTC/TDF ABC=abacavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Vznikající substituce v reverzní transkriptáze související s rezistencí na doravirin zahrnovaly jednu nebo více z následujících: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R a Y318Y/F.

Virologicky suprimované dospělé subjekty

Studie DRIVE-SHIFT zahrnovala virologicky suprimované pacienty (n=670), kteří v anamnéze neměli selhání léčby (viz část Klinické zkušenosti). Dokumentovaná absence genotypové rezistence (před zahájením první terapie) na doravirin, lamivudin a tenofovir byla součástí zařazovacích kritérií u pacientů převáděných z režimu založeném na PI nebo INI. Vylučující substituce NNRTI byly uvedeny výše (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD) s výjimkou substitucí v reverzní transkriptáze K103N, G190A a Y181C (přijaty v DRIVE-SHIFT). U pacientů převáděných ze stávajícího režimu založeném na NNRTI nebyla požadována dokumentace genotypové rezistence před zahájením léčby.

V klinické studii DRIVE-SHIFT se u žádného ze subjektů nevyvinula genotypová ani fenotypová rezistence na DOR, 3TC nebo TDF v průběhu prvních 48 týdnů léčby (při okamžitém převedení, n=447), ani během 24 týdnů trvající léčby přípravkem Delstrigo (při pozdějším převedení, n=209). U jednoho subjektu během léčby základním režimem vznikla mutace reverzní transkriptázy M184M/I a fenotypová rezistence na 3TC a FTC. U žádného z 24 subjektů (11 ve skupině s okamžitým převedením, 13 ve skupině s pozdním převedením) se vstupními mutacemi souvisejícími s NNRTI (mutace reverzní transkriptázy K103N, G190A nebo Y181C) nedošlo do 48. týdne nebo do okamžiku vysazení k virologickému selhání.

Pediatrické subjekty

V klinické studii IMPAACT 2014 (protokol 027) žádný subjekt, který byl na počátku virologicky suprimován, nesplňoval kritéria pro analýzu rezistence. Jeden dosud neléčený subjekt, který splnil protokolem definovaná kritéria virologického selhání (definované jako 2 po sobě jdoucí výsledky testu HIV-1 RNA \geq 200 kopií/ml plazmy ve 24. týdnu nebo později), byl hodnocen pro rozvoj rezistence; nebyl zjištěn žádný výskyt genotypové nebo fenotypové rezistence na doravirin, lamivudin nebo tenofovir.

Zkřížená rezistence

Mezi variantami HIV-1 rezistentními na doravirin a lamivudinem/emtricitabinem nebo tenofoviem ani mezi variantami rezistentními na lamivudin nebo tenofovir a doravirinem nebyla prokázána žádná významná zkřížená rezistence.

Doravirin

Doravirin byl hodnocen u omezeného počtu pacientů s rezistencí vůči NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); u všech pacientů bylo ve 48. týdnu podezření na to, že mají < 40 kopií/ml. Hraniční hodnota pro sníženou citlivost, k níž došlo různými substitucemi v NNRTI a jenž je spojena se snížením klinické účinnosti, nebyla stanovena.

Laboratorní kmeny HIV-1 mající časté mutace v reverzní transkriptáze související s NNRTI K103N, Y181C nebo K103N/Y181C vykazují méně než 3násobný pokles citlivosti k doravirinu v porovnání s virem divokého typu, pokud se hodnotí za přítomnosti 100 % normálního lidského séra. V *in vitro* studiích byl doravirin schopen suprimovat následující substituce související s NNRTI: mutanty K103N, Y181C a G190A při klinicky relevantních koncentracích.

Na citlivost na doravirin za přítomnosti 10 % fetálního hovězího séra byl hodnocen panel 96 různých klinických izolátů obsahujících mutace související s NNRTI. Klinické izoláty obsahující substituci Y188L nebo substituce V106 v kombinaci s A98G, H221Y, P225H, F227C nebo Y318F vykazaly více než 100krát sníženou citlivost na doravirin. Další stanovené substituce NNRTI dávaly násobek změny 5 až 10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Klinický význam 5- až 10násobného snížení citlivosti není znám.

Léčbou navozená rezistence na doravirin související se substitucí může vést ke zkřížené rezistenci na efavirenz, rilpivirin, nevirapin a etravirin. Z 8 subjektů, u nichž se v pivotních studiích vyvinula silná rezistence na doravirin, mělo na základě stanovení Monogram Phenosense 6 fenotypovou rezistenci na EFV a nevirapin, 3 na rilpivirin a 3 měly částečnou rezistenci na etravirin.

Lamivudin

Mezi léčivy ze skupiny NRTI byla pozorována zkřížená rezistence. Substituce M184I/V vedoucí k rezistenci na lamivudin přináší rezistenci na emtricitabin. Mutanti HIV-1 rezistentní na lamivudin byli rovněž zkříženě rezistentní na didanosin (ddI). U některých subjektů léčených zidovudinem plus didanosinem se objevily izoláty rezistentní na několik inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně lamivudinu.

Tenofovir-disoproxil

Mezi léčivy ze skupiny NRTI byla pozorována zkřížená rezistence. Substituce K65R v reverzní transkriptáze HIV-1 selektovaná tenofoviem je rovněž selektována u některých pacientů infikovaných HIV-1 léčených abakavirem nebo didanosinem. Izoláty HIV-1 se substitucí K65R rovněž vykazaly sníženou citlivost k emtricitabinu a lamivudinu. Proto se u pacientů, jejichž virus nese substituci K65R, může objevit zkřížená rezistence mezi těmito léčivy ze skupiny NRTI. Substituce K70E selektovaná klinicky tenofoviem vede ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin a tenofovir. Izoláty HIV-1 od pacientů (n = 20), jejichž HIV-1 exprimuje v průměru 3 substituce aminokyselin v reverzní transkriptáze související se zidovudinem (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F nebo K219Q/E/N) vykazaly 3,1násobný pokles citlivosti na tenofovir. Subjekty, jejichž virus v reverzní transkriptáze exprimoval substituci L74V bez substitucí souvisejících s rezistencí na zidovudin (n = 8), vykazovaly sníženou odpověď na tenofovir-disoproxil. Ohledně pacientů, jejichž virus v reverzní transkriptáze HIV-1 exprimoval substituci Y115F (n = 3), substituci Q151M (n = 2) nebo inzerce T69 (n = 4), z nichž všichni měli v klinických hodnoceních sníženou odpověď, jsou k dispozici jen omezené údaje.

Klinické zkušenosti

Dosud neléčené dospělé subjekty

Účinnost doravirinu je založena na analýzách údajů po 96. týdnech ze dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze 3 (DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD) u antiretroviroviny dosud neléčených subjektů infikovaných HIV-1 (n=1494). Ohledně NNRTI substitucí, které byly součástí vylučovacích kritérií, viz část o rezistenci.

Ve studii DRIVE-FORWARD bylo randomizováno 766 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku doravirinu 100 mg nebo darunaviru + ritonaviru 800 + 100 mg jednou denně, každý v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem (FTC/TDF) nebo abakavirem/lamivudinem (ABC/3TC) dle výběru zkoušejícího. Při vstupu do studie byl medián věku subjektů 33 let (rozmezí 18 až 69 let), 86 % mělo počet CD4⁺ T buněk větší než 200 buněk/mm³, 84 % byli muži, 27 % byli pacienti jiné než bílé rasy, 4 % měla koinfekci virem hepatitidy B a/nebo C, 10 % mělo v anamnéze AIDS, 20 % mělo HIV-1 RNA větší než 100 000 kopií/ml, 13 % dostalo ABC/3TC a 87 % dostalo FTC/TDF; tyto charakteristiky byly podobné mezi léčebnými skupinami.

Ve studii DRIVE-AHEAD bylo randomizováno 728 subjektů, které dostaly nejméně 1 dávku buď doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) nebo efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (EFV/FTC/TDF) jednou denně. Při vstupu do studie byl medián věku subjektů 31 let (rozmezí 18 až 70 let), 85 % byli muži, 52 % byli pacienti jiné než bílé rasy, 3 % měli koinfekci hepatitidou B nebo C, 14 % mělo v anamnéze AIDS, 21 % mělo RNA HIV-1 > 100 000 kopií na ml a 12 % mělo počet CD4⁺ T-buněk < 200 buněk na mm³; tyto charakteristiky byly u léčebných skupin podobné.

Výsledky studií DRIVE-FORWARD a DRIVE-AHEAD po 48 a 96 týdnech jsou uvedeny v tabulce 4. Režimy na bázi doravirinu ukázaly konzistentní účinnost u všech demografických a výchozích prognostických faktorů.

Tabulka 4: Účinnost odpovědi (<40 kopií/ml, přístup Snapshot) v pivotních studiích

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV +r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. týden	83 %	79 %	84 %	80 %
Rozdíl (95 % CI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96. týden*	72 % (n=379)	64 % (n=376)	76 % (n=364)	73 % (n=364)
Rozdíl (95 % CI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Výsledky 48. týdne (<40 kopií/ml) dle výchozích hodnot				
HIV-1 RNA kopií/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 buněk , buněk/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 %)
záložní terapie NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Subtype viru				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Průměrná hodnota změny výchozích hodnot CD4				
48. týden	193	186	198	188
96. týden	224	207	238	223

*V 96. týdně byly z analýzy vyloučeny určité subjekty s chybějící HIV-1 RNA.

Virologicky suprimované dospělé subjekty

Účinnost převedení z výchozího režimu sestávajícího se ze dvou nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy v kombinaci s inhibitorem proteázy potencovaným ritonavirem nebo kobicistatem, nebo s elvitegravirem potencovaným kobicistatem, nebo s NNRTI na přípravek Delstrigo byla hodnocena v randomizované, otevřeném klinické studii (DRIVE-SHIFT) u virologicky suprimovaných dospělých jedinců infikovaných HIV-1. Subjekty musely být virologicky suprimované (HIV-1 RNA < 40 kopií/ml) na svém vstupním režimu po dobu nejméně 6 měsíců před vstupem do studie, nesměly mít v anamnéze žádné virologické selhání a musely mít doloženou absenci substitucí v reverzní transkriptáze poskytující rezistenci na doravirin, lamivudin a tenofovir (viz část Rezistence). Subjekty byly randomizovány buď do skupiny s okamžitým převedením na přípravek Delstrigo při vstupu [n= 447, skupina s okamžitým převedením (ISG)] nebo setrvaly na svém stávajícím vstupním režimu do 24. týdne, kdy pak byly převedeny na léčbu přípravkem Delstrigo [n= 223, skupina s pozdním převedením (DSG)]. Při vstupu byl medián věku subjektů 43 let, 16 % byly ženy a 24 % bylo jiné než bílé rasy.

V klinické studii DRIVE-SHIFT bylo prokázáno, že okamžité převedení na přípravek Delstrigo je ve 48. týdně non-inferiorní v porovnání s pokračováním na vstupním režimu do 24. týdne, hodnoceno

podle podílu subjektů s HIV-1 RNA < 40 kopií/ml. Výsledky léčby jsou uvedeny v tabulce 5. Ve 24. týdnu byly zaznamenány pro srovnání konzistentní výsledky v každé léčené skupině.

Tabulka 5: Účinnost odpovědi (přístup Snapshot) ve studii DRIVE-SHIFT

Výsledek	Delstrigo ISG jednou denně 48. týden n=447	Vstupní režim DSG 24. týden n=223
HIV-1 RNA < 40 kopií/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, rozdíl (95% CI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Podíl (%) subjektů s HIV-1 RNA < 40 kopií/ml podle podávaného vstupního režimu		
Inhibitor proteázy potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potencovaný kobicistatem	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Podíl (%) subjektů s HIV-1 RNA < 40 kopií/ml podle výchozích počtů CD4⁺ T-buněk (počet buněk/mm³)		
< 200 buněk/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 buněk/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml[†]	3 %	4 %
Bez virologických údajů v časovém okně	8 %	3 %
Ukončil studii kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí [‡]	3 %	0
Ukončil studii z jiných důvodů [§]	4 %	3 %
Pokračuje ve studii, ale v okně chybějí údaje	0	0
<p>* 95 % interval spolehlivosti pro rozdíl v léčbě byl vypočítán pomocí stratifikované Mantel-Haenszelovy metody.</p> <p>[†] Zahrnuje subjekty, které vysadily hodnocenou léčbu nebo ze studie vystoupily před 48. týdnem u ISG nebo před 24. týdnem u DSG kvůli nedostatečné nebo nepřítomné účinnosti a subjekty s HIV-1 RNA ≥ 40 kopií/ml v okně do 48. týdne u ISG a v okně do 24. týdne u DSG.</p> <p>[‡] Zahrnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí, pokud to vedlo k tomu, že během specifikovaného okna nebyla o léčbě získána žádná virologická data.</p> <p>[§] Jiné důvody zahrnují: ztráta kontaktu při sledování, non-compliance ohledně hodnocené léčby, rozhodnutí lékaře, odchylka od protokolu, odstoupení subjektu.</p> <p>Vstupní režim = inhibitor proteázy potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem (konkrétně atazanavir, darunavir nebo lopinavir) nebo elvitegravir nebo NNRTI potencované kobicistatem (konkrétně efavirenz, nevirapin nebo rilpivirin), všechny podávané se dvěma NRTI.</p>		

Ukončení léčby v důsledku nežádoucích příhod

Ve studii DRIVE-AHEAD byl ve skupině léčené přípravkem Delstrigo pozorován nižší podíl subjektů, které ve 48. týdnu léčbu ukončily v důsledku nežádoucí příhody (3,0 %), než ve skupině léčené EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Pediatrická populace

Účinnost DOR/3TC/TDF byla hodnocena v otevřené, jednoramenné studii u infikovaných HIV-1 pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let (IMPAACT 2014 (protokol 027)).

Na začátku byl medián věku subjektů 15 let (rozmezí: 12 až 17), 58 % byly ženy, 78 % byli Asiaté a 22 % byli černoši a medián počtu CD4+ T-buněk byl 713 buněk na mm³ (rozmezí: 84 až 1 397). Po přechodu na DOR/3TC/TDF zůstalo 95 % (41/43) virologicky suprimovaných subjektů suprimováno (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 24. týdnu a 93 % (40/43) zůstalo suprimováno (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 48. týdnu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Delstrigo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce virem lidské imunodeficiency 1 (HIV-1). Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorázové podání tablety s doravirinem/lamivudinem/tenofovir-disoproxilem zdravým subjektům (N = 24) ve stavu nalačno poskytlo srovnatelné expozice doravirinu, lamivudinu a tenofoviru jako podání tablet s doravirinem (100 mg) plus tablet s lamivudinem (300 mg) plus tablet s tenofovir-disoproxilem (245 mg). Jednorázové podání tablety přípravku Delstrigo s vysoce tučným jídlem vedlo u zdravých subjektů k 26% zvýšení hodnoty C₂₄ doravirinu, zatímco AUC ani C_{max} významně ovlivněny nebyly. Hodnota C_{max} lamivudinu s vysoce tučným jídlem poklesla o 19 %, zatímco AUC významně ovlivněna nebyla. Hodnota C_{max} tenofoviru s vysoce tučným jídlem poklesla o 12 % a AUC se zvýšila o 27 %. Tyto rozdíly ve farmakokinetice nejsou klinicky relevantní.

Doravirin

Farmakokinetika doravirinu byla hodnocena u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV-1. Farmakokinetika doravirinu je u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV-1 podobná. Rovnovážného stavu se při podávání jednou denně obecně dosáhne 2. den, přičemž akumulární poměry jsou 1,2 až 1,4 u AUC₀₋₂₄, C_{max} a C₂₄. Farmakokinetika doravirinu v rovnovážném stavu po podávání 100 mg jednou denně subjektům infikovaným HIV-1, na základě populační farmakokinetické analýzy, je uvedena dále.

Parametr GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg/hod/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirin 100 mg jednou denně	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometrická průměrná hodnota, % CV: geometrický koeficient variace

Absorpce

Po perorálním podávání se maximálních plasmatických koncentrací dosáhne 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost doravirinu se u 100mg tablety odhaduje přibližně na 64 %.

Distribuce

Na základě intravenózního podání mikrodávky je distribuční objem doravirinu 60,5 litru. Doravirin je z přibližně 76 % vázán na plasmatické proteiny.

Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* se doravirin primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A.

Eliminace

Doravirin

Doravirin má terminální poločas ($t_{1/2}$) přibližně 15 hodin. Doravirin se primárně eliminuje oxidativní metabolizací zprostředkovanou CYP3A4. Vylučování nezměněného léčiva do žluči může k eliminaci doravirinu přispívat, nicméně se nepředpokládá, že by tato eliminační cesta byla významná. Vylučování nezměněného léčiva močí je menší.

Lamivudin

Po perorálním podání se lamivudin rychle absorbuje a rozsáhle distribuuje. Po opakovaném perorálním podávání lamivudinu v dávce 300 mg jednou denně po dobu 7 dní 60 zdravým subjektům byla hodnota C_{\max} v rovnovážném stavu ($C_{\max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ $\mu\text{g/ml}$ (průměrná hodnota \pm SD) a 24hodinová AUC v rovnovážném stavu ($AUC_{24,ss}$) byla $8,87 \pm 1,83$ $\mu\text{g/hodinu/ml}$. Vazba na plasmatické proteiny je nízká. Přibližně 71 % intravenózní dávky lamivudinu se vyskytne v nezměněné formě v moči. Metabolizace lamivudinu je méně významnou cestou eliminace. U lidí je jediným známým metabolitem trans-sulfoxidový metabolit (přibližně 5 % perorální dávky po 12 hodinách). Ve většině studií s jednorázovou dávkou u subjektů infikovaných HIV-1 nebo u zdravých subjektů s odběrem vzorků séra po dobu 24 hodin po podání dávky se pozorovaná průměrná hodnota eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) pohybovala mezi 5 a 7 hodinami. U subjektů infikovaných HIV-1 byla celková clearance $398,5 \pm 69,1$ ml/min (průměrná hodnota \pm SD).

Tenofovir-disoproxil

Po perorálním podání jedné 245mg dávky tenofovir-disoproxilu subjektům infikovaným HIV-1 ve stavu nalačno bylo C_{\max} dosaženo za jednu hodinu. Hodnoty C_{\max} byly $0,30 \pm 0,09$ mikrogramů/ml a hodnoty AUC byly $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g/hod/ml}$. Perorální biologická dostupnost tenofoviru z tenofovir-disoproxilu u subjektů ve stavu nalačno je přibližně 25 %. *In vitro* se v rozmezí 0,01 až 25 mikrogramů/ml na proteiny lidské plasmy váže méně než 0,7 % tenofoviru. Přibližně 70 až 80 % intravenózní dávky tenofoviru se do 72 hodin po podání vyskytne v moči v nezměněné formě. Tenofovir se eliminuje kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece s renální clearance u dospělých s CrCl vyšší než 80 ml/min o hodnotě $243,5 \pm 33,3$ ml/min (průměrná hodnota \pm SD). Po perorálním podání je terminální poločas tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin. Studie *in vitro* stanovily, že ani tenofovir-disoproxil, ani tenofovir nejsou substráty enzymů CYP450.

Porucha funkce ledvin

Doravirin

Vylučování doravirinu ledvinami má menší význam. Ve studii porovnávací 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin s 8 subjekty bez poruchy funkce ledvin byla expozice doravirinu po jedné dávce u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin o 31 % vyšší. V populační analýze farmakokinetiky, která zahrnovala subjekty s CrCl mezi 17 ml/min a 317 ml/min, neměly renální funkce na farmakokinetiku doravirinu klinicky významný vliv. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí není úprava dávkování potřebná. U pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin nebo u pacientů na dialýze nebyl doravirin studován (viz bod 4.2).

Lamivudin

Studie lamivudinu ukazují, že u pacientů s dysfunkcí ledvin jsou v důsledku snížené clearance plasmatické koncentrace (AUC) zvýšené. Na základě údajů o lamivudinu se přípravek Delstrigo u pacientů s CrCl < 50 ml/min nedoporučuje.

Tenofovir-disoproxil

Farmakokinetické parametry tenofoviru byly stanoveny po podání jedné 245mg dávky tenofovir-disoproxilu 40 dospělým subjektům neinfikovaným HIV s různými stupni poruchy funkce ledvin definovanými podle výchozí CrCl (normální renální funkce při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha při CrCl = 50 až 79 ml/min; středně těžká při CrCl = 30 až 49 ml/min a těžká při CrCl = 10 až 29 ml/min). V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin se průměrná hodnota (% CV) expozice tenofoviru zvyšovala z 2 185 (12 %) ng/h/ml u subjektů s CrCl > 80 ml/min na 3 064 (30 %) ng/h/ml u

subjektů s lehkou, 6 009 (42 %) ng/h/ml u subjektů se středně těžkou a 15 985 (45 %) ng/h/ml u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika tenofoviru u nehemodialyzovaných dospělých subjektů s CrCl < 10 ml/min a u subjektů v terminálním stádiu selhání ledvin léčených peritoneální nebo jinou formou dialýzy nebyla studována.

Porucha funkce jater

Doravirin

Doravirin se primárně metabolizuje a eliminuje játry. Ve studii porovnávající 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako Child-Pughovo skóre B primárně v důsledku zvýšených skóre encefalopatie a ascites) s 8 subjekty bez poruchy funkce jater nebyl ve farmakokinetice doravirinu žádný klinicky významný rozdíl. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování potřebná. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C) nebyl doravirin studován (viz bod 4.2).

Lamivudin

Farmakokinetické vlastnosti lamivudinu byly stanoveny u subjektů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Farmakokinetické parametry nebyly zhoršujícími se jaterními funkcemi změněny. Bezpečnost a účinnost lamivudinu za přítomnosti dekompenzované choroby jater nebyly stanoveny.

Tenofovir-disoproxil

Farmakokinetika tenofoviru po podání 245 mg tenofovir-disoproxilu byla hodnocena u HIV neinfikovaných subjektů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Mezi subjekty s poruchou funkce jater a subjekty bez těchto poruch nebyly ve farmakokinetice tenofoviru pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly.

Pediatrická populace

Průměrné expozice doravirinu byly podobné u 54 pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 35 kg, kteří dostávali doravirin nebo doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil v IMPAACT 2014 (protokol 027) ve srovnání s dospělými po podání doravirinu nebo doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu. Expozice lamivudinu a tenofoviru u pediatrických pacientů po podání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu byly podobné těm u dospělých po podání lamivudinu a tenofovir-disoproxilu (tabulka 6).

Tabulka 6: Farmakokinetika doravirinu, lamivudinu a tenofoviru v ustáleném stavu po podání doravirinu nebo doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu u HIV infikovaných pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 35 kg

Parametr*	Doravirin [†]	Lamivudin [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg/hod/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)

*Prezentováno jako geometrický průměr (%CV: geometrický variační koeficient)
[†]Z farmakokinetické analýzy populace (n=54)
[‡]Z intenzivní farmakokinetické analýzy (n=10)
Zkratky: AUC=plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase; C_{max}=maximální koncentrace;
C₂₄=koncentrace po 24 hodinách

Starší pacienti

I když byl zařazen jen omezený počet subjektů ve věku 65 let a starších (n = 36), nebyly v klinickém hodnocení fáze I ani v populační farmakokinetické analýze ve farmakokinetice doravirinu u subjektů ve věku nejméně 65 let v porovnání se subjekty mladšími 65 let zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly. Farmakokinetika lamivudinu a tenofoviru nebyla u subjektů starších 65 let studována. Úprava dávkování není nutná.

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly ohledně doravirinu, lamivudinu a tenofoviru zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice.

Rasa

Doravirin

Na základě populační farmakokinetické analýzy doravirinu u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV-1 nebyly ve farmakokinetice doravirinu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi rasami.

Lamivudin

Mezi rasami nejsou ve farmakokinetice lamivudinu žádné významné ani klinicky relevantní rozdíly.

Tenofovir-disoproxil

Z jiných rasových a etnických skupin, než jsou běloši, nebyly dostatečné počty k odpovídajícímu stanovení potenciálních farmakokinetických rozdílů mezi těmito populacemi po podání tenofovir-disoproxilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxicita

Doravirin

Reprodukční studie s perorálně podávaným doravirinem byly provedeny u potkanů a králíků při expozicích přibližně 9krát (potkani) a 8krát (králíci) vyšších než expozice u lidí při doporučené dávce pro lidi bez jakýchkoli účinků na embryofetální (potkani a králíci) nebo pre/postnatální (potkani) vývoj. Studie na březích potkanech a králících prokázaly, že doravirin prochází placentou do plodu, přičemž fetální plasmatické koncentrace dosahují až 40 % (králíci) a 52 % (potkani) koncentrací u matky pozorovaných 20. den gestace.

Doravirin byl po perorálním podání vylučován do mléka laktujících potkanů, přičemž koncentrace v mléce dosahovaly přibližně 1,5násobku plasmatických koncentrací u matky.

Lamivudin

Lamivudin nebyl ve studiích na zvířatech teratogenní, ale u králíků existovaly náznaky zvýšení počtu časných embryonálních úmrtí při relativně nízkých systémových expozicích v porovnání se systémovými expozicemi dosahovanými u lidí. U potkanů nebyl podobný účinek pozorován ani při velmi vysoké systémové expozici.

Tenofovir-disoproxil

Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků žádné účinky na páření, fertilitu, březost ani fetální parametry neprokázaly. Ve studii peri/postnatální toxicity při dávkách toxických pro matku však tenofovir-disoproxil snižoval index životaschopnosti a hmotnost mláďat.

Karcinogeneze

Doravirin

Dlouhodobé perorální studie karcinogenity u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy karcinogenního potenciálu při expozicích dosahujících až 6násobku (myši) a 7násobku (potkani) expozic u lidí při doporučené dávce pro lidi.

Lamivudin

Dlouhodobé studie karcinogenity lamivudinu u myši a potkanů žádné důkazy karcinogenního potenciálu při expozicích dosahujících až 12násobku (myši) a 57násobku (potkani) expozic u lidí při doporučené dávce pro lidi nepřinesly.

Tenofovir-disoproxil

Studie perorální karcinogenity u potkanů a myši odhalily pouze nízkou incidenci duodenálních tumorů u myši při extrémně vysoké dávce. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly pro lidi relevantní.

Mutageneze

Doravirin

Doravirin nebyl v sadě hodnocení *in vitro* ani *in vivo* genotoxický.

Lamivudin

Lamivudin byl mutagenní v analýze buněk myšního lymfomu L5178Y a klastogenní v cytogenetickém stanovení za použití kultivovaných lidských lymfocytů. Lamivudin nebyl mutagenní ve stanovení mikrobiální mutagenity, v *in vitro* testu transformace buněk, v mikronukleárním testu u potkanů, v cytogenetickém testu na potkaní kostní dřeni ani ve stanovení na neplánovanou syntézu DNA v játrech potkanů.

Tenofovir-disoproxil

Tenofovir-disoproxil byl mutagenní v *in vitro* analýze buněk myšního lymfomu a negativní v *in vitro* testu bakteriální mutagenity (Amesův test). V *in vivo* stanovení na myších mikronukleárech byl tenofovir-disoproxil, pokud se podával myším samcům, negativní.

Poruchy fertility

Doravirin

Pokud se doravirin podával potkanům v dávkách dosahujících 7násobku expozice u lidí při doporučené dávce, nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu, páření ani časný embryonální vývoj.

Lamivudin

Lamivudin fertilitu samců ani samic potkanů neovlivňoval.

Tenofovir-disoproxil

Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků žádné účinky na páření, fertilitu, březost ani fetální parametry neprokázaly.

Toxicita při opakované dávce

Doravirin

Podávání doravirinu ve studiích toxicity na zvířatech nebylo spojeno s toxicitou.

Lamivudin

Podávání lamivudinu ve vysokých dávkách ve studiích toxicity na zvířatech nebylo spojeno s žádnou významnou orgánovou toxicitou. Při nejvyšší dávkové úrovni byly pozorovány mírné účinky na indikátory jaterních a ledvinných funkcí, spolu s příležitostnými sníženími hmotnosti jater.

Zaznamenaným klinicky relevantním účinkem bylo snížení počtu erytrocytů a neutropenie.

Tenofovir-disoproxil

Nález ve studiích toxicity opakovaných dávek u potkanů, psů a opic při hladinách expozice vyšších než klinické hladiny expozice nebo jim rovných a s možnou relevancí pro klinické využití zahrnovaly změny ledvin a kostí a pokles sérových koncentrací fosfátu. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížení hustoty kostních minerálů (potkani a psi). Kostní toxicita se u mladých dospělých potkanů a psů objevila při expozicích ≥ 5 násobek expozice u pediatrických nebo dospělých pacientů; kostní toxicita se u mladých infikovaných opic objevila při velmi vysokých expozicích po subkutánních dávkách (≥ 40 násobek expozice u pacientů). Nález ve studiích na potkanech a opicích ukázaly, že došlo k poklesu intestinální absorpce fosfátu související s léčivou látkou s potenciálním sekundárním snížením hustoty kostních minerálů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Acetátosukcinát hypromelózy
Magnesium-stearát (E 470b)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Karnaubský vosk (E 903)
Hypromelóza (E 464)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Monohydrát laktózy
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vysoušedlo nevyjímejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna krabička obsahuje lahvičku z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem se silikagelovým vysoušedlem.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- 1 lahvička se 30 potahovanými tabletami

- 90 potahovaných tablet (3 lahvičky se 30 potahovanými tabletami)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1333/001

EU/1/18/1333/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

Datum posledního prodloužení: 23. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOV INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg potahované tablety
doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu, 300 mg lamivudinu a 245 mg tenofovir-disoproxilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání. Polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Delstrigo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg potahované tablety
doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg doravirinu, 300 mg lamivudinu a 245 mg tenofovir-disoproxilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání.
Spolknout celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1333/001

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg potahované tablety doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Delstrigo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Delstrigo užívat
3. Jak se přípravek Delstrigo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Delstrigo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Delstrigo a k čemu se používá

Co je přípravek Delstrigo

Přípravek Delstrigo se používá k léčbě infekce HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti). Patří do skupiny léčiv nazývaných "antiretrovirotika".

Přípravek Delstrigo obsahuje léčivé látky:

- doravirin – nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI)
- lamivudin – nukleosidový analogový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI)
- tenofovir-disoproxil – nukleosidový analogový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI)

K čemu se přípravek Delstrigo používá

Přípravek Delstrigo se používá k léčbě infekce HIV u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg. HIV je virus, který vyvolává AIDS (syndrom získané imunitní nedostatečnosti). Pokud Vám lékař řekl, že virus, který u Vás vyvolává infekci, je odolný vůči některému z léčiv obsažených v přípravku Delstrigo, neužívejte tento přípravek.

Jak přípravek Delstrigo působí

Přípravek Delstrigo funguje tak, že v těle brání viru HIV ve vytváření dalších virů. To pomůže tím, že:

- sníží množství HIV v krvi (to se nazývá „virová nálož“)
- zvýší počty bílých krvinek nazývaných „CD4+ T“. To může posílit Váš imunitní systém. Může to snížit riziko předčasného úmrtí nebo získání infekcí v důsledku slabého imunitního systému.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Delstrigo užívat

Neužívejte přípravek Delstrigo

- jestliže jste alergický(á) na doravirin, lamivudin nebo tenofovir-disoproxil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.
- jestliže užíváte některý z následujících léků:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (k léčbě křečí)
 - rifampicin, rifapentin (léky proti tuberkulóze)

- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek používaný při depresi a úzkosti) nebo přípravky, které ji obsahují
- mitotan (k léčbě rakoviny)
- enzalutamid (k léčbě rakoviny prostaty)
- lumakaftor (k léčbě cystické fibrózy)

Pokud se Vás výše uvedené týká, přípravek Delstrigo neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před tím, než začnete přípravek Delstrigo užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Viz také seznam v části „Další léčivé přípravky a přípravek Delstrigo“.

Upozornění a opatření

Před tím, než začnete přípravek Delstrigo užívat, se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Závažné kožní účinky

V souvislosti s léčbou přípravkem Delstrigo byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte některý z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi popsanými v bodě 4, přestaňte přípravek Delstrigo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Zhoršení infekce virem hepatitidy B

Pokud máte infekci jak HIV, tak virem hepatitidy B, může dojít ke zhoršení hepatitidy B, pokud přestanete přípravek Delstrigo užívat. Po ukončení léčby může být potřeba provádět po několik měsíců krevní testy. Léčbu hepatitidy B proberte se svým lékařem.

Nové problémy s ledvinami nebo jejich zhoršení, včetně selhání ledvin

U některých lidí užívajících přípravek Delstrigo k tomu může dojít. Váš lékař před léčbou přípravkem Delstrigo provede krevní testy, aby zkontroloval funkci ledvin, a bude je provádět v jejím průběhu.

Problémy s kostmi

U některých lidí užívajících přípravek Delstrigo k tomu může dojít. Problémy s kostmi zahrnují bolesti kostí a změknutí nebo zeslabení kostí (což může vést ke zlomeninám). Rovněž se mohou vyskytnout bolesti kloubů nebo svalů nebo svalová slabost. Váš lékař může ke kontrole kostí potřebovat provedení dalších testů.

Syndrom imunitní reaktivace

K tomu může dojít, pokud začínáte užívat kterýkoli lék proti HIV, včetně přípravku Delstrigo. Imunitní systém může zesílit a začít bojovat s infekcemi, které byly v těle dlouho skryty. Svého lékaře ihned informujte, pokud se u Vás po nasazení léku proti HIV objeví nové příznaky.

Autoimunitní onemocnění (onemocnění, které se objeví, když imunitní systém napadá zdravé tkáně) se mohou také vyskytnout po zahájení léčby HIV infekce. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím informujte ihned svého lékaře, aby Vám byla poskytnuta potřebná léčba.

Děti a dospívající

Tento lék nepodávejte dětem mladším 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg.

Používání přípravku Delstrigo u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg nebylo dosud hodnoceno.

Další léčivé přípravky a přípravek Delstrigo

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že jiné léky mohou ovlivnit účinnost přípravku Delstrigo a přípravek Delstrigo může ovlivnit účinnost některých jiných léků.

Existují jisté léky, které s přípravkem Delstrigo užívat nesmíte. Viz seznam v části „Neužívejte přípravek Delstrigo“.

Před tím, než s přípravkem Delstrigo začnete užívat následující léky, se poraďte se svým lékařem, protože může být potřeba změnit jejich dávku:

- bosentan (lék k léčbě onemocnění plic)
- dabrafenib (lék k léčbě rakoviny kůže)
- lesinurad (lék k léčbě dny)
- modafinil (lék k léčbě nadměrné spavosti)
- nafcillin (lék k léčbě jistých bakteriálních infekcí)
- rifabutin (lék k léčbě určitých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
- ethyl-telotristát (lék k léčbě průjmu u lidí s karcinoidním syndromem)
- thioridazin (lék k léčbě psychiatrických nemocí, jako je schizofrenie)

Pokud Váš lékař rozhodne, že byste tyto léky s přípravkem Delstrigo užívat měl(a), předepíše Vám ke každodennímu užívání 100mg tabletu doravirinu, která se bere přibližně 12 hodin po dávce přípravku Delstrigo.

Váš lékař může kontrolovat krevní hladiny nebo Vás sledovat s ohledem na nežádoucí účinky, pokud s přípravkem Delstrigo užíváte následující léky:

- ledipasvir/sofosbuvir (léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- sirolimus (lék používaný k řízení imunitní odpovědi těla po transplantaci)
- sofosbuvir/velpatasvir (léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- takrolimus (lék používaný k řízení imunitní odpovědi těla po transplantaci)
- přípravky (obvykle tekutiny) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako jsou xylitol, manitol, laktitol nebo maltitol), jestliže jsou užívány pravidelně

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Delstrigo užívat. Užívání přípravku Delstrigo v průběhu těhotenství je lépe se vyhnout. To proto, že v těhotenství nebyl hodnocen a není známo, zda by přípravek Delstrigo v těhotenství nepoškodil dítě.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud po užití tohoto léku cítíte únavu, závrať nebo ospalost, buďte opatrní během řízení, jízdy na kole nebo obsluhy strojů.

Tablety přípravku Delstrigo obsahují laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Delstrigo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Delstrigo představuje úplný režim léčby infekce HIV užívaný v jedné tabletě.

Jaké množství přípravku se užívá

Doporučená dávka je 1 tableta jednou denně. Pokud užíváte určité léky, může lékař potřebovat změnit množství doravirinu, které užíváte. Seznam léků najdete v části „Další léčivé přípravky a přípravek Delstrigo“.

Jak se tento lék užívá

- Tabletu polkněte celou (nedrťte ji ani nežvýkejte).
- Tento lék lze užívat s jídlem nebo mezi jídly.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Delstrigo, než jste měl(a)

Neužívejte více, než je doporučená dávka. Pokud náhodně užijete větší dávku, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Delstrigo užít

- Je důležité, abyste na dávky přípravku Delstrigo nezapomínal(a) ani je nevynechával(a).
- Pokud na dávku zapomenete, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud se však další dávka má užít do 12 hodin, opomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte v obvyklou dobu. Pak v léčbě pokračujte jako předtím.
- Neužívejte dvě dávky přípravku Delstrigo najednou, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á) tím, co máte dělat, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) přípravek Delstrigo užívat

Vyhnete se tomu, aby Vám přípravek Delstrigo došel. Předtím, než využíváte všechny přípravek Delstrigo, si jej nechte předepsat znovu nebo se poraďte se svým lékařem.

Jestliže přestanete přípravek Delstrigo užívat, bude Váš lékař několik měsíců často kontrolovat Váš zdravotní stav a pravidelně provádět krevní testy, aby kontroloval stav infekce HIV. Pokud máte infekci HIV a infekci virem hepatitidy B, je zvláště důležité, abyste léčbu přípravkem Delstrigo bez předchozí rady s lékařem neukončoval(a). Někteří pacienti měli krevní testy nebo příznaky, které naznačovaly, že se po vysazení lamivudinu nebo tenofovir-disoproxil (dvě ze tří léčivých látek přípravku Delstrigo) jejich hepatitida zhoršila. Při vysazování přípravku Delstrigo může Váš lékař doporučit, abyste obnovil(a) svou léčbu hepatitidy B. Po dobu 4 měsíců po ukončení léčby mohou být potřebné krevní testy ke kontrole funkce jater. U některých pacientů s pokročilou chorobou jater nebo cirhózou se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, což může být život ohrožující.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Bez předchozí rady s lékařem tento lék užívat nepřestávejte.

Pokud si všimnete některého z následujících příznaků: zarudlé nevyvýšené terčovitě nebo kruhové skvrny na kůži trupu, často s centrálními puchýři, olupování kůže, vředy na sliznici v ústech, krku, nosu, genitáliích a očích, přestaňte přípravek Delstrigo užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence těchto reakcí nelze z dostupných údajů určit.

Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- abnormální sny, problémy se spánkem (nespavost)
- bolesti hlavy, závrať, ospalost
- kašel, nosní příznaky
- pocit na zvracení (nauzea), průjem, bolest břicha, zvracení, nadýmání (plynatost)
- vypadávání vlasů, vyrážka
- svalové příznaky (bolest, ztuhlost)
- pocit únavy, horečka

Krevní testy mohou dále ukázat:

- zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- noční můry, deprese, úzkost, podrážděnost, zmatenost, sebevražedné myšlenky
- potíže se soustředěním, problémy s pamětí, brnění rukou a nohou, ztuhlé svaly, nekvalitní spánek
- vysoký krevní tlak
- zácpa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, vzedmuté nebo nadmuté břicho (břišní distenze), poruchy trávení, měkká stolice, křeče v břiše, časté vyprazdňování střev, zánět slinivky břišní (pankreatitida) (způsobující bolest břicha, zvracení)
- svědění
- bolest kloubů, rozpad svalové tkáně, svalová slabost
- pocit slabosti, celkový pocit nepohody

Krevní testy mohou rovněž ukázat:

- snížené počty bílých krvinek v krvi (neutropenie)
- snížené počty červených krvinek v krvi (anémie)
- snížení počty krevních destiček v krvi (můžete snadněji krvácet)
- snížené hladiny fosfátů
- snížené hladiny draslíku v krvi
- zvýšené hladiny kreatininu v krvi
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST)
- zvýšené hladiny lipázy
- zvýšené hladiny amylázy
- snížené koncentrace hemoglobinu

Svalové bolesti, svalová slabost a pokles draslíku nebo fosfátu v krvi mohou nastat v důsledku poškození buněk v ledvinových kanálcích.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- agresivita, halucinace, potíže s přizpůsobováním se změnám, změny nálad, náměsíčnost
- obtížné dýchání, zvětšené mandle
- pocit neúplného vyprázdnění střev
- zvětšení jater nebo hromadění tuku v játrech, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma, bolest břicha způsobená zánětem jater
- alergický zánět kůže, zarudnutí tváře, nosu, brady nebo čela, hrbolky nebo pupínky na obličeji, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- svalová slabost, zeslabení kostí (s bolestí svalů a někdy vedoucí ke zlomeninám)
- poškození ledvin, ledvinové kameny, selhání ledvin, poškození buněk ledvinových kanálků, poranění ledvin, zvýšená tvorba moči a pocit žízně
- bolesti na hrudi, pocit chladu, bolesti, žížeň

Krevní testy mohou dále ukázat:

- snížené hladiny hořčíku
- laktátovou acidózu (nadbytek kyseliny mléčné v krvi)
- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 osob:

Krevní testy mohou dále ukázat:

- selhání kostní dřeně při tvorbě nových červených krevních buněk (čistá aplazie červených krvinek)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Delstrigo uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za EXP.
- Lahvička obsahuje vysoušedlo, které tablety chrání před vlhkostí. V lahvičce jich může být víc. Vysoušedlo uchovávejte v lahvičce a nevyhazujte jej, dokud veškerý přípravek nespotřebujete.
- Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Delstrigo obsahuje

- Léčivými látkami jsou 100 mg doravirinu, 300 mg lamivudinu a 245 mg tenofovir-disoproxil (ve formě tenofovir-disoproxil-fumarátu)
- Pomocnými látkami jsou sodná sůl kroskarmelózy (E 468), acetátosukcinát hypromelózy, magnesium-stearát (E 470b), mikrokrystalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), natrium-stearyl-fumarát. Tablety jsou potaženy potahovým materiálem obsahujícím karnaubský vosk (E 903), hypromelózu (E 464), žlutý oxid železitý (E 172), monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E 171) a triacetin (E 1518).

Jak přípravek Delstrigo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Delstrigo je k dispozici jako žlutá, oválná, potahovaná tableta, na jedné straně s vyraženým firemním logem a 776 a na druhé straně hladká.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- 1 lahvička se 30 potahovanými tabletami
- 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách)

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>