

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELSTRIGO 100 mg/300 mg/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin (3TC) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) olarak 245 mg tenofovir disoproksil.

Yardımcı maddeler:

Laktoz* (monohidrat şeklinde)..... 8,6 mg

*Sıgır sütünden elde edilmiştir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet).

Sarı, oval şekilli, 21,59 mm x 11,30 mm ebatlarında film kaplı tabletler şeklinde sunulur. Tabletlerin bir yüzüne firma logosu ve 776 rakamı basılmıştır, diğer yüzü baskısızdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DELSTRIGO geçmişte veya halihazırda non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) sınıfına, lamivudine veya tenofovire direnç kanıtları bulunmayan insan bağışıklık yetmezliği virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonlu yetişkinlerin tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

DELSTRIGO, NNRTİ sınıfı, lamivudin veya tenofovir'e karşı geçmişte veya şu anda direnç kanıtı olmayan ve tenofovir disoproksil içermeyen diğer rejimlerin kullanımını engelleyen toksisiteler yaşamış olan HIV-1 ile enfekte 12 yaş ve üzeri en az 35 kg ağırlığındaki ergenlerin tedavisinde de endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DELSTRIGO'nun tavsiye edilen dozu günde bir kez, gıdalarla birlikte veya ayrı olarak ağız yoluyla alınan bir 100/300/300 mg tablettir.

Doz ayarlaması

Eğer DELSTRIGO rifabutin ile birlikte uygulanırsa, doravirin dozu günde iki kez 100 mg'a çıkarılmalıdır. Bunun için, DELSTRIGO dozundan yaklaşık 12 saat sonra alınmak üzere 100 mg'lık bir doravirin (tekli ajan olarak) tableti tedavi rejimine eklenir (bkz. Bölüm 4.5).

Doravirinin diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması değerlendirilmemiştir ancak doravirin konsantrasyonlarında azalma beklenir. Eğer diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle (örn., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafsilin, modafinil, telotristat etil) eş zamanlı uygulama zorunlu ise, DELSTRIGO'nun son dozundan yaklaşık 12 saat sonra günde bir kez 100 mg'lık bir doravirin tableti alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Unutulan doz

Eğer hasta DELSTRIGO'nun bir dozunu almayı unutursa ve normalde dozun alındığı zamanın üzerinden 12 saat veya daha kısa süre geçmişse hasta mümkün olan en kısa sürede DELSTRIGO'yu almalı ve ardından normal dozaj takvimine devam etmelidir. Eğer hasta DELSTRIGO'nun bir dozunu almayı unutmuş ve DELSTRIGO'nun alındığı zamanın üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmişse, hasta unutulan dozu almamalı ve sonraki dozu dozaj takvimindeki normal zamanında almalıdır. Hasta bir seferde 2 doz almamalıdır.

Uygulama şekli:

DELSTRIGO günde bir kez, gıdalarla birlikte veya ayrı olarak ağız yoluyla alınmalı ve tablet bütün olarak yutulmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doravirin, lamivudin ve tenofovir disoproksilin kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Yaşlı hastaların daha genç yetişkin hastalardan farklı bir doza ihtiyaç duyduklarına dair hiçbir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek fonksiyonunda azalmalar gibi yaşlanmaya bağlı değişiklikler nedeniyle bu yaş grubunda özellikle dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Hesaplanan kreatinin klerensi (CrCl) ≥ 50 mL/dak olan hastalarda DELSTRIGO dozunda ayarlama gerekmez.

Hesaplanan CrCl < 50 mL/dak olan hastalara DELSTRIGO başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hesaplanan kreatinin klerensi dakikada 50 mL'nin altına düşerse DELSTRIGO kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Orta derecede veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda lamivudin ve tenofovir disoproksilin doz aralıklarında ayarlama yapılması gerekir ve bu ayarlama kombine tabletle yapılamaz (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozunda ayarlama gerekmez. Doravirin ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) çalışılmamıştır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda doravirine maruz kalımın artıp artmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil uygulanırken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

DELSTRIGO'nun 12 yaşından küçük veya 35 kg'dan hafif çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

Sitokrom P450 3A (CYP3A) enziminin güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulama kontrendikedir çünkü doravirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmaların görülmesi beklenir ve bu da DELSTRIGO'nun etkinliğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bu tıbbi ürünler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- Rifampisin, rifapentin
- St. John's wort (Sarı kantaron-*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Enzalutamid
- Lumakaftor

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılamamanın cinsel yolla HIV-1 bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da, artık bir risk dışlanamamaktadır. Bulaşmayı önlemek için önlemler ulusal kılavuzlara uygun olarak alınmalıdır.

NNRTİ substitüsyonları ve doravirin kullanımı

Doravirin başka herhangi bir antiretroviral tedaviyle geçmişte virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda değerlendirilmemiştir. Tarama sırasında saptanan NNRTİ ile ilişkili mutasyonlar Faz 2b/3 çalışmalarında dışlama kriterlerinin bir parçası olmuştur. Çeşitli NNRTİ substitüsyonlarının yol açtığı ve klinik etkililikte azalmayla ilişkili olan duyarlılık azalmasına dair bir eşik değeri belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). NNRTİ sınıfına direnç bulguları mevcut olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda doravirin kullanımını destekleyen yeterli klinik kanıt yoktur.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs)

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs), Stevens-Johnson sendromu (SJS) / toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere, doravirin içeren rejimlerin pazarlama sonrası deneyimleri sırasında bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Reçete sırasında hastalar, belirtiler ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirtiler ve semptomlar ortaya çıkarsa, doravirin içeren rejimler hemen kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (uygun olduğunda). Klinik durum yakından izlenmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Eğer hasta, doravirin içeren rejimlerin kullanımıyla TEN gibi ciddi bir reaksiyon geliştirmişse, bu hastada herhangi bir zamanda doravirin içeren rejimlerle tedaviye tekrar başlanmamalıdır.

HIV-1 ve HBV koenfeksiyonlu hastalarda şiddetli akut hepatit B alevlenmesi

Antiretroviral tedaviye başlamadan önce, HIV-1'li tüm hastalar hepatit B virüsünün (HBV) varlığı yönünden test edilmelidir.

Lamivudin veya tenofovir disoproksili (DELSTRIGO'nun bileşenlerinden ikisi) almayı bırakan HIV-1 ve HBV ile koenfekte hastalarda hepatit B'nin şiddetli akut alevlenmeleri

(örn., dekompanse karaciğer ve karaciğer yetmezliği) raporlanmıştır. HIV-1 ve HBV ile koenfekte hastalar DELSTRIGO tedavisini durdurmalarından sonra en azından birkaç ay süreyle hem klinik hem de laboratuvar tetkikleri ile yakından izlenmelidir. Eğer uygunsa, özellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalara anti-hepatit B tedavisi başlanması gerekebilir çünkü tedaviden sonra hepatitin alevlenmesi karaciğer dekompanseasyonu ve karaciğer yetmezliğine yol açabilir.

Yeni başlayan veya kötüleşen böbrek fonksiyon bozukluğu

DELSTRIGO'nun bir bileşeni olan tenofovir disoproksilin kullanımıyla akut böbrek yetmezliği ve Fanconi sendromu (böbrek tübüllerinde hasar ile birlikte ağır hipofosfatemisi) vakaları dahil böbrek fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir.

DELSTRIGO'nun eş zamanlı veya yakın tarihte uygulanan nefrotoksik ürünler (örn., yüksek doz veya çoklu non-steroid anti-inflamatuvar tıbbi ürünler [NSAİİ'ler]) ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Böbrek fonksiyon bozukluğu için risk faktörleri bulunan ve tenofovir disoproksil ile stabil seyreden HIV enfeksiyonlu hastalarda yüksek dozda veya çoklu NSAİİ'lere başlandıktan sonra akut böbrek yetmezliği vakaları raporlanmıştır. Bazı hastaların hastaneye yatması ve renal replasman tedavisi alması gerekmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda gerekirse NSAİİ'lere alternatifler düşünülmelidir.

Devamlı veya kötüleşen kemik ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kırıklar ve/veya kaslarda ağrı veya güçsüzlük proksimal renal tübülopatini belirtileri olabilir ve riskli hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi düşünülmelidir.

DELSTRIGO tedavisine başlamadan önce ve klinik yönden uygun olduğunda tedavi sırasında tüm hastalarda tahmini kreatinin klerensinin değerlendirilmesi önerilir. Geçmişte adefovir dipivoksil alırken renal olaylar yaşayan hastalar dahil, böbrek fonksiyon bozukluğu için risk taşıyan hastalarda tahmini kreatinin klerensi, serum fosfor, idrarda glukoz ve idrarda proteinin DELSTRIGO'ya başlamadan önce değerlendirilmesi önerilir ve DELSTRIGO tedavisi sırasında hastanın tıbbi durumuna uygun biçimde böbrek fonksiyonunun daha sık takibi yapılmalıdır.

Lamivudin ve tenofovir disoproksil esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Tahmini kreatinin klerensi dakikada 50 mL'nin altına düşerse DELSTRIGO kesilmelidir çünkü lamivudin ve tenofovir disoproksil için gereken doz aralığı ayarlaması sabit dozlu kombine tabletle yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Kemik kaybı ve mineralizasyon defektleri

Kemik mineral yoğunluğu

HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlerde yürütülen klinik çalışmalarda tenofovir disoproksil karşılaştırma yapılan ajanlara kıyasla kemik mineral yoğunluğunda (KMY) biraz daha fazla azalma ve kemik döngüsünde artışı gösteren biçimde, kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinde artışlarla ilişkili bulunmuştur. Serum paratiroid hormon düzeyleri ve 1,25 Vitamin D düzeyleri de tenofovir disoproksil alan hastalarda daha yüksekti. Diğer çalışmalarda (ileriye dönük ve kesitsel), en çarpıcı KMY azalmaları, güçlendirilmiş bir proteaz inhibitör rejimi kapsamında, tenofovir disoproksil ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür.

Kemik anormallikleri (kırıklara seyrek olarak katkıda bulunur) proksimal renal tübülopatiyle ilişkili olabilir.

KMY ve biyokimyasal belirteçlerde tenofovir disoproksil ile ilişkili değişikliklerin uzun dönemli kemik sağlığı ve gelecekteki kırık riski üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Geçmişte

patolojik kemik kırığı yaşayan veya osteoporoz ya da kemik kaybı için başka risk faktörlerine sahip olan HIV-1 enfeksiyonlu yetişkin hastalarda KMY değerlendirmesi düşünülmelidir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesinin etkisi çalışılmamışsa da, bu tip takviye tüm hastalara faydalı olabilir. Kemik anormalliklerinden kuşkulanırsa, o zaman uygun konsültasyon yapılmalıdır.

Mineralizasyon defektleri

Proksimal renal tübülopatiyle ilişkili olarak, kemik ağrısı veya ekstremitelerde ağrıya kendini gösteren ve kırıklara katkıda bulunabilen osteomalazi vakaları tenofovir disoproksil kullanımıyla bağlantılı olarak raporlanmıştır. Proksimal renal tübülopati vakalarında eklem ağrıları ve kaslarda ağrı veya güçsüzlük de bildirilmiştir. Tenofovir disoproksil içeren ürünler alırken devamlı veya kötüleşen kemik ya da kas semptomlarıyla başvuran ve böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda proksimal renal tübülopatiye sekonder hipofosfatemi ve osteomalazi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer antiviral ürünlerle eş zamanlı uygulama

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil, lamivudin içeren diğer tıbbi ürünlerle veya tenofovir disoproksil ya da tenofovir alafenamid içeren tıbbi ürünlerle veya adefovir dipivoksil ile eş zamanlı uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Doz ayarlaması için gerek duyulmadıkça (örn., rifabutin ile kullanımda) doravirin/ lamivudin/ tenofovir disoproksil ile birlikte doravirin uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

CYP3A indükleyicileriyle birlikte kullanım

Doravirine maruz kalımı azaltabilen tıbbi ürünlerle birlikte doravirin reçetelerken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

İmmün reaktivasyon sendromu

İmmün reaktivasyon sendromu kombine antiretroviral ilaçlarla tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Kombine antiretroviral tedavinin ilk fazında, bağışıklık sistemi yanıt veren hastalarda sessiz veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara (örn., *Mycobacterium avium* enfeksiyonu, sitomegalovirüs, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi [PCP] veya tüberküloz) karşı enflamatuvar yanıt gelişebilir ve bu yanıt daha ileri düzeyde değerlendirme ve tedavi gerektirebilir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün hastalıkların da ortaya çıktığı bildirilmiştir (örn., Graves hastalığı, otoimmün hepatit, polimiyozit ve Guillain-Barré sendromu); ancak başlangıça kadar geçen zaman daha değişkendir ve tedaviye başladıktan çok sonraki aylarda sonra gelişebilir.

Yardımcı maddeler

Laktoz: DELSTRIGO laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DELSTRIGO HIV-1 enfeksiyonunun tedavisine yönelik tam bir rejimdir; dolayısıyla DELSTRIGO diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri sunulmamaktadır. Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

DELSTRIGO doravirin, lamivudin ve tenofovir disoproksil içerir; dolayısıyla bunlar için saptanan her türlü etkileşim DELSTRIGO için de geçerlidir ve Tablo 1’de sunulmaktadır.

Diğer tıbbi ürünlerin doravirin, lamivudin ve tenofovir disoproksil üzerindeki etkileri

Doravirin

Doravirin esas olarak CYP3A ile metabolize edilir ve CYP3A'yı indükleyen veya inhibe eden tıbbi ürünlerin doravirin klerensini etkilemesi beklenir (bkz. Bölüm 5.2).

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil, CYP3A enziminin güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanmamalıdır çünkü doravirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalma beklenir ve bu da doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifabutin ile birlikte uygulama doravirin konsantrasyonlarını azaltmıştır (bkz. Tablo 1). DELSTRIGO ile rifabutin eş zamanlı uygulandığında, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez, doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozundan yaklaşık 12 saat sonra verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması değerlendirilmemiştir ancak doravirin konsantrasyonlarında azalma beklenir. Eğer diğer orta düzeyde CYP3A indükleyicileriyle (örn., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafsilin, modafinil, telotristat etil) eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozu uygulandıktan yaklaşık 12 saat sonra, günde bir kez doravirinin 100 mg'lık bir dozu alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin CYP3A inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması doravirinin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bununla birlikte, doravirin CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Lamivudin

Lamivudin esas olarak böbrekler aracılığıyla ve glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonu içeren yollarla atıldığından (bkz. Bölüm 5.2), doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin, böbrek fonksiyonunu azaltan veya aktif tübüler sekresyon için yarışan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması lamivudinin serum konsantrasyonlarını yükseltebilir.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir esas olarak böbrekler aracılığıyla ve glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonu içeren yollarla atıldığından (bkz. Bölüm 5.2), doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin, böbrek fonksiyonunu azaltan veya OAT1, OAT3 veya MRP4 yoluyla aktif tübüler sekresyon için yarışan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması tenofovirin serum konsantrasyonlarını yükseltebilir.

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin içerdiği tenofovir disoproksil bileşeni nedeniyle, ürünün yakın tarihte veya halihazırda nefrotoksik tıbbi ürünlerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bazı örnekler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir: asiklovir, sidofovir, gansiklovir, valasiklovir, valgansiklovir, aminoglikozidler (örn., gentamisin) ve yüksek dozda veya çoklu NSAİİ'ler (bkz. Bölüm 4.4).

Doravirin, lamivudin ve tenofovir disoproksilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Doravirin

Günde bir kez 100 mg dozunda doravirinin, emilim ve/veya atılım için taşıyıcı proteinlere bağımlı olan veya CYP enzimleriyle metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları üzerinde klinik yönden önemli bir etki gösterme olasılığı yoktur.

Ancak doravirinin hassas bir CYP3A substratı olan midazolam ile eş zamanlı uygulanması midazolam maruz kalımında %18 azalmayla sonuçlanmıştır; bu, doravirinin zayıf bir CYP3A

indükleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, hassas CYP3A substratları olan ve aynı zamanda da terapötik penceresi dar olan tıbbi ürünler (örn., takrolimus ve sirolimus) ile birlikte doravirin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Lamivudin

Lamivudin, CYP enzimlerini inhibe etmez veya indüklemey.

Tenofovir

In vitro deneylerin sonuçlarına ve tenofovirin bilinen eliminasyon yolağına dayanarak, tenofovir ile diğr tıbbi ürünler arasında CYP aracılı etkileşim potansiyeli düşüktür.

Etkileşimler tablosu

Tablo 1 DELSTRIGO'nun ayrı bileşenleriyle bilinen ve diğr potansiyel tıbbi ürün etkileşimlerini göstermektedir ancak liste bütün etkileşimleri kapsamamaktadır (artış ↑ ile, azalma ↓ ile ve değişiklik yok ↔ ile gösterilir). Tenofovir disoprosil veya lamivudin ile potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri için bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2.

Tablo 1: DELSTRIGO'nun ayrı bileşenleri ve diğr tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler geometrik ortalama oran (%90 GA)*	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile birlikte uygulama için tavsiye
Asit azaltıcı ajanlar		
antiasit (alüminyum veya magnezyum hidroksit oral süspansiyonu) (20 mL SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 1,01 (0,92, 1,11) C _{maks} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Doz ayarlaması gerekmez.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin EAA 0,83 (0,76, 0,91) C _{maks} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Doz ayarlaması gerekmez.
omeprazol	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri		
lisinopril	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ lisinopril	Doz ayarlaması gerekmez.
Antiandrojenler		
enzalutamid	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antibiyotikler		
nafsilin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozu uygulandıktan yaklaşık 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Antikonvülsanlar		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antidiyabetikler		
metformin	↔ metformin	Doz ayarlaması gerekmez.

(1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	EAA 0,94 (0,88, 1) C _{maks} 0,94 (0,86, 1,03)	
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Doz ayarlaması gerekmez.
Antidiyareik ilaçlar		
telotristat etil	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Antigut ve ürikozürük ajanlar		
lesinurad	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan yaklaşık 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Antimikobakteriyeller		
Tek doz rifampisin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD) Çoklu doz rifampisin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,91 (0,78, 1,06) C _{maks} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01) ↓ doravirin	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.

	EAA 0,12 (0,10, 0,15) C _{maks} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (CYP3A indüksiyonu)	
rifapentin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin EAA 0,50 (0,45, 0,55) C _{maks} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (CYP3A indüksiyonu)	Eğer doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil rifabutin ile eş zamanlı uygulanırsa, doravirin/lamivudin/ tenofovir disoprosil dozundan yaklaşık 12 saat sonra doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Antineoplastikler		
mitotan	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Antipsikotikler		
tioridazin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.

Azol antifungal ajanlar		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin EAA 3,06 (2,85, 3,29) C _{maks} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Kalsiyum kanal blokerleri		
diltiazem verapamil	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Kistik fibrozis tedavisi		
lumakaftor	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
Endotelin reseptör antagonistleri		
bosentan	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan 12 saat sonra,

	çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Hepatit C antiviral ajanları		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin EAA 1,56 (1,45, 1,68) C _{maks} 1,41 (1,25, 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (CYP3A inhibisyonu) ↔ elbasvir EAA 0,96 (0,90, 1,02) C _{maks} 0,96 (0,91, 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir EAA 1,07 (0,94, 1,23) C _{maks} 1,22 (1,01, 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)	Doz ayarlaması gerekmez.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin EAA 1,15 (1,07, 1,24) C _{maks} 1,11 (0,97, 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13, 1,36) ↔ ledipasvir EAA 0,92 (0,80, 1,06) C _{maks} 0,91 (0,80, 1,02) ↔ sofosbuvir EAA 1,04 (0,91, 1,18) C _{maks} 0,89 (0,79, 1) ↔ GS-331007 EAA 1,03 (0,98, 1,09)	Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksili ledipasvir/sofosbuvir ile eş zamanlı alan hastalar tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonlar yönünden izlenmelidir.

	C_{maks} 1,03 (0.97, 1,09) Beklenen: ↑ tenofovir	
sofosbuvir/velpatasvir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksili sofosbuvir/velpatasvir ile eş zamanlı alan hastalar tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonlar yönünden izlenmelidir.
sofosbuvir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
daklatasvir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir +/- ritonavir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (ritonavir nedeniyle CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
dasabuvir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.

glekaprevir, pibrentasvir	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
ribavirin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin	Doz ayarlaması gerekmez.
Bitkisel takviyeler		
St. John's wort (Sarı kantaron otu- <i>Hypericum perforatum</i>)	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.
HIV antiviral ajanları		
tenofovir disoproksil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,95 (0,80, 1,12) C _{maks} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Doz ayarlaması gerekmez.
lamivudin + tenofovir disoproksil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovir disoproksil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin EAA 0,96 (0,87, 1,06) C _{maks} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ lamivudin EAA 0,94 (0,88, 1) C _{maks} 0,92 (0,81, 1,05)	Doz ayarlaması gerekmez.

	↔ tenofovir EAA 1,11 (0,97, 1,28) C _{maks} 1,17 (0,96, 1,42)	
İmmün supresanlar		
takrolimus sirolimus	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (CYP3A indüksiyonu)	Takrolimus ve sirolimusun kan konsantrasyonlarını izleyiniz çünkü bu ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.
Kinaz inhibitörleri		
dabrafenib	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Çeşitli		
sorbitol solüsyonu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Tek doz lamivudin oral solüsyonu 300 mg lamivudin EAA ↓%14;%32;%35 C _{maks} ↓%28;%52;%55	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoprosilin sorbitol veya diğer ozmotik etkili polialkoller (örn.,ksilitol, mannitol, laktitol, maltitol) içeren tıbbi ürünler ile birlikte kronik uygulanmasından kaçınılmalıdır. Kronik eş zamanlı uygulama kaçınılmaz ise HIV-1 viral yükünün daha sık izlenmesi düşünülmelidir.
Opiooid analjezikler		
metadon (20-200 mg QD bireysel doz, doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin EAA 0,74 (0,61, 0,90) C _{maks} 0,76 (0.63, 0,91)	Doz ayarlaması gerekmez.

	C ₂₄ 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-metadon EAA 0,95 (0,90, 1,01) C _{maks} 0,98 (0,93, 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S-metadon EAA 0,98 (0,90, 1,06) C _{maks} 0,97 (0,91, 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)	
buprenorfin nalokson	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Doz ayarlaması gerekmez.
Oral kontraseptifler		
0,03 mg etinil estradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinil estradiol EAA 0,98 (0,94, 1,03) C _{maks} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ levonorgestrel EAA 1,21 (1,14, 1,28) C _{maks} 0,96 (0,88, 1,05)	Doz ayarlaması gerekmez.
norgestimat/ etinil estradiol	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ norgestimat/ etinil östradiol	Doz ayarlaması gerekmez.
Psikostimülanlar		
modafinil	Doravirin veya	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.

	doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu)	Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır.
Sedatifler/Hipnotikler		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam EAA 0,82 (0,70, 0,97) C _{maks} 1,02 (0,81, 1,28)	Doz ayarlaması gerekmez.
Statinler		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin EAA 0,98 (0,90, 1,06) C _{maks} 0,67 (0,52, 0,85)	Doz ayarlaması gerekmez.
rosuvastatin simvastatin	Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Doz ayarlaması gerekmez.
↑ = artış, ↓ = azalma, ↔ = değişiklik yok GA = Güven Aralığı; SD = Tek Doz; QD = Günde Bir Kez; BID = Günde İki Kez *tekli doz için EAA _{0-∞} , günde bir kez uygulamada EAA ₀₋₂₄ .		

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DELSTRIGO kullanırken, hamile kalmayı planlamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların doğum kontrolü ve diğer hamilelik önleme biçimleri hakkında doktorlarına danışması gerekir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda doravirin kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur veya sınırlı miktarda veri mevcuttur. Etkin bileşenlerden biri olan lamivudini diğer antiretroviraller ile birlikte alan gebe kadınlara ait büyük miktarda veri (ilk trimesterden elde edilen 3,000'den fazla gebelik sonucu) malformasyona yol açan toksisiteyi göstermemektedir. Gebe kadınlarda orta miktarda veri (300-1.000 gebelik sonucu) tenofovir disoproksil ile malformasyon veya fetus/yenidoğan toksisitesine işaret etmemektedir.

Antiretroviral gebelik kayıt sistemi

Gebeyken antiretroviral tıbbi ürünlere maruz kalan hastalarda anne ve fetus sonuçlarını izlemek amacıyla bir Antiretroviral Gebelik Kayıt Sistemi oluşturulmuştur. Hekimlerin hastaları bu sisteme kaydetmeleri istenmektedir.

Doravirin ile yürütülen hayvan çalışmaları üreme toksisitesi bakımından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Tenofovir disoproksil ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi bakımından tenofovir disoproksilin doğrudan veya dolaylı zararlı etkilerini göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Lamivudin ile yürütülen hayvan çalışmaları tavşanlarda erken embriyo ölümlerinde artış göstermiştir ancak sıçanlarda bu artış görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda lamivudinin plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Lamivudin hücrel DNA replikasyonunu inhibe edebilir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Tedbir amaçlı bir önlem olarak gebelik döneminde DELSTRIGO kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Doravirinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik verileri doravirinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Tedavi uygulanan kadınların emzirdikleri yenidoğanlarda/bebeklerde lamivudin tespit edilmiştir. HIV için tedavi edilen 200'den fazla anne/çocuk çiftine dayanarak, HIV için tedavi gören annelerin emzirdikleri bebeklerinde lamivudinin serum konsantrasyonları çok düşüktür (annenin serum konsantrasyonlarının <%4'ü) ve anne sütüyle beslenen bebekler 24 haftalık olduğunda kademeli olarak saptanamaz düzeylere iner. Üç aylıktan küçük bebeklere uygulandığında lamivudinin güvenliliğine dair hiçbir veri yoktur.

Tenofovir anne sütüne geçer. Tenofovirin yenidoğanlarda/bebeklerdeki etkilerine ilişkin bilgi yetersizdir.

Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlar Delstrigo alıyorsa emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

DELSTRIGO'nun fertiliteye etkisine dair insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, önerilen klinik dozda insanlardaki maruz kalımdan daha yüksek maruz kalım düzeylerinde doravirin, lamivudin veya tenofovir disoproksilin fertilite üzerinde zararlı etkilerini göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DELSTRIGO araç ve makine kullanma becerisini çok az etkiler. Hastalar DELSTRIGO tedavisi sırasında yorgunluk, baş dönmesi ve uyku hali raporlandığı konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bir hastanın araç veya makine kullanma becerisi değerlendirilirken bu durum dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Doravirin + 2 nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ'ler) ile yapılan Faz 3 klinik çalışmalarda en sık raporlanmış advers reaksiyonlar bulantı (%4) ve baş ağrısıdır (%3).

Advers reaksiyonların tablolştırılmış özeti

Faz 3 klinik çalışmalarından (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT ve DRIVE AHEAD) ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen doravirin + 2 NRTİ'ler ile görülen advers reaksiyonlar aşağıda vücut sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonların tablolştırılmış özeti

Sıklık	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek	Püstüler döküntü
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	nötropeni*, anemi*, trombositopeni*
Çok seyrek	saf eritrosit aplazisi*
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Yaygın olmayan	hipofosfatemi, hipopotasemi*
Seyrek	hipomagnezemi, laktik asidoz*
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	anormal rüyalar, uykusuzluk ¹
Yaygın olmayan	kabuslar, depresyon ² , anksiyete ³ , iritabilite, konfüzyon durumu, intihar düşüncesi

Seyrek	agresyon, halüsinasyon, uyum bozukluğu, ruh hali değişikliği, uyurgezerlik
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali
Yaygın olmayan	dikkat bozukluğu, hafıza bozukluğu, parestezi, hipertoni, uyku kalitesinde azalma
Çok seyrek	periferik nöropati (veya parestezi)*
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	hipertansiyon
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın	öksürük*, nazal semptomlar*
Seyrek	dispne, tonsiler hipertrofi
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	bulantı, diyare, abdominal ağrı ⁴ , kusma, flatülans
Yaygın olmayan	konstipasyon, abdominal rahatsızlık ⁵ , abdominal distansiyon, hazımsızlık, yumuşak feçes ⁶ , gastrointestinal motilite bozukluğu ⁷ , pankreatit*
Seyrek	rektal tenesmus
Hepatobiliyer hastalıklar	
Seyrek	hepatik steatoz*, hepatit*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	saç dökülmesi*, döküntü ⁸
Yaygın olmayan	prurit
Seyrek	alerjik dermatit, rozase, anjiyoödem*
Bilinmiyor	toksik epidermal nekroliz

Kas, iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	
Yaygın	kas hastalıkları*
Yaygın olmayan	miyalji, artralji, rabdomiyoliz* [†] , kas güçsüzlüğü* [†]
Seyrek	kas-iskelet ağrısı, osteomalazi (kemik ağrısı şeklinde kendini gösterir ve seyrek olarak kırıklara katkıda bulunur)*, miyopati*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın olmayan	kreatinin artışı*, proksimal renal tübülopati (Fanconi sendromu dahil)*
Seyrek	akut böbrek hasarı, böbrek hastalığı, idrar yollarında taş, böbrek taşı, akut böbrek yetmezliği*, böbrek yetmezliği*, akut tübüler nekroz*, nefrit (akut interstisyel nefrit dahil)*, nefrojenik diabetes insipidus*
Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	
Yaygın	yorgunluk, ateş*
Yaygın olmayan	asteni, kırıklık
Seyrek	göğüs ağrısı, üşüme, ağrı, susama hissi
Tetkikler	
Yaygın	alanin aminotransferaz artışı ⁹
Yaygın olmayan	aspartat aminotransferaz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, hemogloblin azalması
Seyrek	kanda kreatin fosfokinaz artışı
*Bu advers reaksiyon Faz 3 klinik çalışmalarda (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) doravirin ile ilişkili bir advers reaksiyon olarak tespit edilmemiş ancak 3TC ve/veya TDF'nin Kısa Ürün Bilgisine dayanarak bu tabloya bir advers reaksiyon olarak dahil edilmiştir. 3TC veya TDF'nin Kısa Ürün Bilgisinde yer alan en yüksek sıklığa sahip kategori kullanılmaktadır. [†] Bu advers reaksiyon proksimal renal tübülopatinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu durumun yokluğunda tenofovir disoproksil ile nedensel biçimde ilişkili olduğu kabul edilmemektedir.	

¹uykusuzluk (insomnia) terimi şunları içerir: insomnia, uyku evresinin başında uykusuzluk ve uyku bozukluğu

²depresyon terimi şunları içerir: depresyon, depresif duygudurum, majör depresyon ve persistan depresif bozukluk

³anksiyete terimi şunları içerir: anksiyete ve genel anksiyete bozukluğu

⁴abdominal ağrı terimi şunları içerir: abdominal ağrı ve üst abdominal ağrı

⁵abdominal rahatsızlık terimi şunları içerir: abdominal rahatsızlık ve epigastrik rahatsızlık

⁶yumuşak feçes terimi şunları içerir: yumuşak feçes ve anormal feçes.

⁷gastrointestinal motilite bozukluğu terimi şunları içerir: gastrointestinal motilite bozukluğu ve sık bağırsak hareketleri

⁸döküntü terimi şunları içerir: döküntü, maküler döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü ve ürtikaryal döküntü

⁹alanin aminotransferaz artışı terimi şunları içerir: alanin aminotransferaz artışı ve hepatoselüler hasar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Bağışıklık reaktivasyon sendromu

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcında şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da rapor edilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlama süresi daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlamasından aylar sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktik asidoz

Tenofovir disoproksil ile tek başına veya diğer antiretrovirallerle kombinasyon halinde laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar veya laktik asidozu indüklediği bilinen eşzamanlı tıbbi ürünleri alan hastalar gibi predispozan faktörleri olan hastalar, ölümcül sonuçlar dahil olmak üzere tenofovir disoproksil tedavisi sırasında ciddi laktik asidoz yaşama riski altındadır.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs)

Doravirin içeren tedavi rejimleriyle ilişkili olarak toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin güvenliliği, açık etiketli bir çalışmada (IMPAACT 2014 (Protocol 027)) 12 ila 18 yaşından küçük 45 HIV-1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış veya daha önce tedavi görmemiş pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Pediyatrik gönüllülerdeki güvenlilik profili yetişkinlerdekine benzerdi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doravirin

Doravirin doz aşımının potansiyel akut semptom ve bulgularına dair hiçbir bulgu yoktur.

Lamivudin

İhmal edilebilir miktarda lamivudin (4 saatlik) hemodiyaliz, devamlı ambulator periton diyalizi ve otomatik periton diyalizi ile uzaklaştırıldığından, bir lamivudin doz aşımı olayında devamlı hemodiyalizin klinik fayda sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir disoproksil hemodiyalizle etkin biçimde uzaklaştırılır ve ekstraksiyon katsayısı yaklaşık %54'dür. Tenofovir disoproksilin tekli 245 mg dozundan sonra, 4 saat süren hemodiyaliz seansı uygulanan tenofovir dozunun yaklaşık %10'unu uzaklaştırmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller; HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar

ATC kodu: J05AR24

Etki mekanizması

Doravirin

Doravirin, HIV-1'in bir piridinon non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür ve HIV-1 revers transkriptazın (RT) yarışmasız inhibisyonu yoluyla HIV-1 replikasyonunu inhibe eder. Doravirin insanlarda hücresel DNA polimeraz α , β ve mitokondriyal DNA polimeraz γ 'yı inhibe etmez.

Lamivudin

Lamivudin bir nükleozid analogudur. Hücre içinde, lamivudin aktif 5'- trifosfat metaboliti olan lamivudin trifosfata (3TC-TP) fosforillenir. 3TC-TP'nin ana etki mekanizması nükleotid analogunun DNA'ya girmesinden sonra DNA zincirinin sonlanması yoluyla RT'nin inhibisyonudur.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir disoproksil, adenosin monofosfatın asiklik bir nükleozid fosfonat diester analogudur. Tenofovir disoproksilin tenofovire dönüşümü başlangıçta diester hidrolizini ve tenofovir difosfatın oluşması için hücresel enzimlerle sonraki fosforilasyonları gerektirir. Tenofovir difosfat HIV-1 RT aktivitesini doğal substrat deoksiadenozin 5'-trifosfat ile yarışarak ve DNA'ya girdikten sonra DNA zincirinin sonlanmasıyla inhibe eder. Tenofovir difosfat memeli DNA polimeraz α , β ve mitokondriyal DNA polimeraz γ 'nın zayıf bir inhibitörüdür.

Hücre kültüründe antiviral aktivite

Doravirin

Doravirin, MT4-GFP reporter hücreler kullanılarak %100 normal insan serumu varlığında test edildiğinde HIV-1'in vahşi tip laboratuvar suşlarına karşı $12 \pm 4,4$ nM'lik EC₅₀ değeri sergilemiştir. Doravirin, primer HIV-1 izolatlarının geniş bir paneline (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) karşı 1,2 nM - 10 nM arasında değişen EC₅₀ değerleriyle antiviral aktivite

göstermiştir. Lamivudin ve tenofovir disoproksil ile kombine edildiğinde doravirinin antiviral aktivitesi antagonistik olmamıştır.

Lamivudin

Lamivudinin HIV-1'e karşı antiviral aktivitesi standart duyarlılık testleri kullanılarak monositler ve periferik kan mononükleer hücrelerini (PKMH) içeren pek çok hücre dizisinde incelenmiştir. EC₅₀ değerleri 0,003 - 15 microM aralığında bulunmuştur (1 mikroM = 0,23 mikrogram/mL). HIV-1 A-G kladları ve grup O virüslere (n = 3; yalnızca klad B için n = 2) karşı lamivudinin medyan EC₅₀ değerleri sırasıyla 60 nM (aralık: 20 - 70 nM), 35 nM (aralık: 30 - 40 nM), 30 nM (aralık: 20- 90 nM), 20 nM (aralık: 3 -40 nM), 30 nM (aralık: 1 - 60 nM), 30 nM (aralık: 20 -70 nM), 30 nM (aralık: 3- 70 nM) ve 30 nM (aralık: 20 - 90 nM) olarak saptanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ribavirin (50 mikroM) lamivudinin anti-HIV-1 aktivitesini MT-4 hücrelerinde 3,5 kat azaltmıştır.

Tenofovir disoproksil

Tenofovirin HIV-1'in laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi T lenfoblastoid hücre dizileri, primer monosit/makrofaj hücreleri ve periferik kan lenfositlerinde incelenmiştir. Tenofovirin EC₅₀ değerleri 0,04-8,5 mikroM aralığında yer almıştır. Tenofovir hücre kültüründe HIV-1 A, B, C, D, E, F, G ve O kladlarına karşı antiviral aktivite sergilemiştir (EC₅₀ değerleri 0,5-2,2 mikroM aralığında saptanmıştır).

Direnç

Hücre kültüründe

Doravirin

Hücre kültüründe doravirine dirençli suşlar farklı kökenlerden ve alt tiplerden vahşi tip HIV-1'in yanı sıra NNRTİ'ye dirençli HIV-1'den başlayarak seçilmiştir. RT'de gözlenen yeni aminoasit substitüsyonları şunlardı: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ve Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L ve Y318F ikameleri, doravirine duyarlılıkta 3,4 ila 70 kat azalma sağlamıştır. V106A, V106M, V108I veya F227C ile kombinasyon halinde Y318F, doravirine duyarlılıkta tek başına Y318F'ye göre daha büyük düşüşler sağlamıştır, bu da doravirine duyarlılıkta 10 kat azalma sağlamıştır. *In vitro* çalışmada NNRTİ'ye dirençli yaygın mutasyonlar (K103N, Y181C) seçilmemiştir. V106A (yaklaşık 19 kat değişikliğe yol açan) alt tip B virüsünde başlangıçtaki substitüsyon ve alt tip A ve C virüslerinde V106A veya M olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra, V106 substitüsyonlarına ek F227(L/C/V) veya L234I ortaya çıkmıştır (> 100 kat değişikliğe yol açan ikili mutantlar).

Lamivudin

HIV-1'in lamivudine dirençli varyantları hücre kültüründe ve lamivudin ile tedavi edilen hastalarda seçilmiştir. Genotip analizi direncin HIV-1 RT'de kodon 184'de metiyonini izolösün veya valin ile değiştiren spesifik bir aminoasit substitüsyonundan (M184V/I) kaynaklandığını göstermiştir.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir ile seçilen HIV-1 izolatları HIV-1 RT'de bir K65R substitüsyonu eksprese etmiş ve tenofovire duyarlılıkta 2-4 kat azalma sergilemiştir. Ayrıca, HIV-1 RT'deki bir K70E substitüsyonu tenofovir ile seçilmiştir ve abakavir, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovire duyarlılıkta düşük düzeyde azalmaya yol açar.

Klinik çalışmalarda Tedavi deneyimi olmayan yetişkin hastalar

Doravirin

Aşağıdaki NNRTİ substitüsyonlarının hariç bırakma kriterlerinin bir parçası olduğu DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD isimli Faz 3 çalışmalar daha önce tedavi almayan hastaları içermiştir (n = 747): 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.

Direnç analizi alt grubunda (virolojik başarısızlık veya çalışmadan erken ayrılma sırasında HIV-1 RNA'sı 400 kopya/mL'den fazla olan ve direnç verileri mevcut olan hastalar) aşağıdaki yeni (de novo) gelişen direnç görülmüştür.

Tablo 3: Protokolde tanımlanan virolojik başarısızlık popülasyonunda + çalışmadan erken ayrılan popülasyonda 96. haftaya kadar direnç gelişimi

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTİ'ler* (383)	DRV+r + NRTİ'ler* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Başarılı genotip, n	15	18	32	33
Aşağıdakilere genotipik direnç:				
DOR veya kontrol (DRV veya EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Temel NRTİ (omurga)	2**	0**	6	5
Sadece M184I/V	2	0	4	4
Sadece K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
* DOR kolunda NRTİs: FTC/TDF (333) veya ABC/3TC (50); DRV+r kolunda NRTİs: FTC/TDF (335) veya ABC/3TC (48)				
**Hastaların hepsi FTC/TDF almıştır				
ABC=abakavir; FTC=emtrisitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

RT'de doravirin ile ilişkili yeni ortaya çıkan direnç substitüsyonları aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içermiştir: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R ve Y318Y/F.

Virolojik supresyona ulaşmış yetişkin hastalar

DRIVE-SHIFT çalışması geçmişte tedavi başarısızlığı yaşamayan, virolojik supresyona ulaşmış hastaları (N=670) içermiştir (bkz. Klinik deneyim bölümü). Doravirin, lamivudin ve tenofovire genotipik direncin belgelenmiş yokluğu (ilk tedaviye başlamadan önce) Pİ (proteaz inhibitörü) veya İNİ'ye (integraz inhibitörü) dayalı bir rejimden geçiş yapan hastalarda dahil etme kriterlerinin bir parçasını oluşturmuştur. Hariç tutulan NNRTİ substitüsyonları yukarıda sıralananlardı (DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD); istisna olarak RT K103N, G190A ve Y181C substitüsyonları DRIVE-SHIFT'de kabul edilmiştir. NNRTİ'ye dayalı bir rejimden

geçiş yapan hastalarda tedavi öncesi direnç genotiplemesinin belgelenmesi şart koşulmamıştır.

DRIVE-SHIFT klinik çalışmasında hiçbir hasta DELSTRIGO tedavisinin ilk 48 haftasında (erken geçiş, N=447) veya 24 haftasında (geç geçiş, N=209) DOR, 3TC veya TDF'ye genotipik veya fenotipik direnç geliştirmemiştir. Bir hastada başlangıçtaki rejimi sırasında bir RT M184M/I mutasyonu ve 3TC ve FTC'ye fenotipik direnç gelişmiştir. Başlangıçta NNRTİ mutasyonları (RT K103N, G190A veya Y181C) olan 24 hastadan hiçbirisi (erken geçiş grubunda 11 hasta, geç geçiş grubunda 13 hasta) 48. haftanın sonuna kadar veya tedavinin bırakıldığı tarihte virolojik başarısızlık yaşamamıştır.

Pediyatrik popülasyon

IMPAACT 2014 (Protokol 027) klinik araştırmasında, başlangıçta virolojik olarak baskılanmış hiçbir gönüllü, direnç analizi kriterlerini karşılamamıştır. Protokol tanımlı virolojik başarısızlık kriterlerini (2 ardışık plazma HIV-1 RNA testi sonucu ≥ 200 kopya/mL olarak 24. haftada veya sonrasında tanımlanır) karşılayan, daha önce tedavi görmemiş bir gönüllü direnç gelişimi açısından değerlendirilmiştir; doravirin, lamivudin veya tenofovire genotipik veya fenotipik bir direnç ortaya çıkmamıştır.

Çapraz direnç

Doravirine dirençli HIV-1 varyantları ile lamivudin/emtrisitabin veya tenofovir arasında veya lamivudine veya tenofovire dirençli varyantlar ile doravirin arasında anlamlı çapraz direnç gösterilmemiştir.

Doravirin

Doravirin NNRTİ direnci olan sınırlı sayıda hastada değerlendirilmiştir (K103N n = 7, G190A n = 1); tüm hastalar 48. haftada <40 kopya/mL'ye baskılanmıştır. Çeşitli NNRTİ substitüsyonlarının yol açtığı ve klinik etkililikte azalmayla ilişkili olan duyarlılık azalmasına dair bir eşik değeri belirlenmemiştir.

HIV-1'in RT'de NNRTİ ile ilişkili yaygın mutasyonları (K103N, Y181C veya K103N/Y181C substitüsyonları) barındıran laboratuvar suşları %100 normal insan serumu varlığında değerlendirildiğinde vahşi tip virüse kıyasla duyarlılıkta 3 kattan daha az bir azalma sergilerler. *In vitro* çalışmalarda, doravirin klinik yönden önemli konsantrasyonlarda NNRTİ ile ilişkili şu substitüsyonları baskılayabilmiştir: K103N, Y181C ve G190A.

NNRTİ ile ilişkili mutasyonları barındıran 96 farklı klinik izolatu içeren bir panel %10 fetal sığır serumu varlığında doravirine duyarlılık yönünden değerlendirilmiştir. Y188L substitüsyonu veya V106 substitüsyonları ile birlikte A98G, H221Y, P225H, F227C veya Y318F'yi içeren klinik izolatlar doravirine 1000 kattan daha fazla azalmış duyarlılık sergilemiştir. Diğer substitüsyonlar duyarlılıkta 5-10 kat arasında değişen azalmaya yol açmıştır: (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Duyarlılıkta 5-10 kat azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

Tedavi sırasında ortaya çıkan, doravirin direnciyle ilişkili substitüsyonlar efavirenz, rilpivirin, nevirapin ve etravirine çapraz direnç oluşturabilir. Referans niteliğindeki çalışmalarda doravirine yüksek düzeyde direnç gelişen 8 hastadan 6'sında Monogram Phenosense testiyle EFV ve nevirapine fenotipik direnç, 3'ünde rilpivirine fenotipik direnç ve 3'ünde etravirine kısmi direnç saptanmıştır.

Lamivudin

NRTİ'ler arasında çapraz direnç gözlenmiştir. M184I/V lamivudin direnç substitüsyonu emtrisitabine direnç oluşturur. Lamivudine dirençli HIV-1 mutantları didanozine (ddI) de

çapraz direnç sergiler. Zidovudin ve didanozin ile tedavi ediken bazı hastalarda lamivudin dahil çoklu RT inhibitörlerine dirençli izolatlar ortaya çıkmıştır.

Tenofovir disoproksil

NRTİ'ler arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Tenofovir ile seçilen HIV-1 RT'de K65R substitüsyonu abakavir veya didanozin ile tedavi edilen bazı HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda da seçilir. K65R substitüsyonu içeren HIV-1 izolatları emtrisitabin ve lamivudine azalmış duyarlılık da sergilemiştir. Dolayısıyla, virüsleri K65R substitüsyonunu barındıran hastalarda bu NRTİ'ler arasında çapraz direnç meydana gelebilir. Klinik olarak tenofovir disoproksil ile seçilen K70E substitüsyonu abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin ve tenofovire duyarlılığın azalmasına neden olur. HIV-1'i zidovudin ile ilişkili ortalama 3 RT aminoasit substitüsyonu (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F veya K219Q/E/N) eksprese eden hastalardan (n = 20) izole edilen HIV-1 suşları tenofovire duyarlılıkta 3,1 kat azalma göstermiştir. Virüsleri zidovudin direnciyle ilişkili substitüsyonların yokluğunda bir L74V RT substitüsyonu eksprese eden hastalarda (n = 8) tenofovir disoproksile yanıt azalmıştır. Virüsleri HIV-1 RT'de bir Y115F substitüsyonu (n = 3), Q151M substitüsyonu (n = 2) veya T69 insersiyonu (n = 4) eksprese eden hastalara ait sınırlı veriler mevcuttur ve bu hastaların tümü klinik çalışmalarda azalmış yanıt sergilemiştir.

Klinik deneyim

Tedavi deneyimi olmayan yetişkin hastalar

Doravirinin etkinliği, antiretroviral tedavi deneyimi olmayan, HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda (n = 1494) yürütülen iki randomize, çok-merkezli, çift-kör, aktif-kontrollü Faz 3 çalışmanın (DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD) 96 haftalık verilerinin analizlerine dayanmaktadır. Hariç bırakma kriterlerinin bir parçası olan NNRTİ substitüsyonları için Direnç bölümüne bakınız.

DRIVE-FORWARD'da, 766 hasta randomize edilmiş ve araştırmacı tarafından seçilen emtrisitabin/tenofovir disoproksil (FTC/TDF) veya abakavir/lamivudin (ABC/3TC) ile birlikte, günde bir kez en az 1 doz doravirin 100 mg veya darunavir + ritonavir 800+100 mg almıştır. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 33'dü (aralık 18 - 69), %86'sında CD4+ T hücre sayısı 200 hücre /mm³'den yüksekti, %84'ü erkekti, %27'si beyaz ırktan değildi, %4'ünde hepatit B ve/veya C virüs koenfeksiyonu ve %10'unda AIDS öyküsü mevcuttu, %20'sinde HIV-1 RNA 100.000 kopya /mL'den fazlaydı, %13'ü ABC/3TC almış ve %87'si FTC/TDF almıştı; bu karakteristikler tedavi gruplarında benzerdi.

DRIVE-AHEAD'de, 728 hasta randomize edilmiş ve doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) veya efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksilin (EFV/FTC/TDF) en az bir dozunu günde bir kez almıştır. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 31'di (aralık 18-70), %85'i erkekti, %52'si beyaz ırktan değildi, %3'ünde hepatit B veya C koenfeksiyonu ve %14'ünde AIDS öyküsü mevcuttu, %21'inde HIV-1 RNA > 100.000 kopya /mL ve %12'sinde CD4+ T hücre sayısı < 200 hücre /mm³dü; bu karakteristikler tedavi gruplarında benzerdi.

DRIVE-FORWARD ve DRIVE-AHEAD'in 48. ve 96. haftalardaki sonuçları Tablo 4'de sunulmaktadır. Doravirine dayalı rejimler tüm demografik ve başlangıçtaki prognostik faktörlerde tutarlı etkililik göstermiştir.

Tablo 4: Referans niteliğindeki çalışmalarda etkililik yanıtı (<40 kopya/mL, Snapshot yaklaşımı).

	DRIVE-FORWARD	DRIVE-AHEAD
--	---------------	-------------

	DOR + 2 NRTİ (383)	DRV+r + 2 NRTİ (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. Hafta	%83	%79	%84	%80
Fark (%95 GA)	%4,2 (-%1,4, %9,7)		%4,1 (-%1,5, %9,7)	
96. Hafta*	%72 (N=379)	%64 (N=376)	%76 (N=364)	%73 (N=364)
Fark (%95 GA)	%7,6 (%1, %14,2)		%3,3 (-%3,1, %9,6)	
Başlangıçtaki faktörlere göre 48. haftadaki sonuç (<40 kopya/mL)				
HIV-1 RNA kopya/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 sayısı, hücre/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)
Mevcut NRTİ tedavisi				
TDF/FTC	276/316 (%87)	267/312 (%86)	NA	
ABC/3TC	43/48 (%90)	36/43 (%84)	NA	
Viral alt tip				
B	222/254 (%87)	219/255 (%86)	194/222 (%87)	199/226 (%88)
B dışı	97/110 (%88)	84/100 (%84)	109/122 (%89)	91/105 (%87)
Başlangıca göre ortalama CD4 değişimi				
48. Hafta	193	186	198	188
96. Hafta	224	207	238	223

*96. Haftada, HIV-1 RNA verisi eksik olan belirli hastalar analize alınmamıştır.

Virolojik supresyona ulaşmış yetişkin hastalar

İki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ile kombine olarak ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş bir Pİ veya kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir veya bir NNRTİ içeren bir başlangıç rejiminden DELSTRIGO'ya geçişin etkinliği virolojik supresyona ulaşmış HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlerde yürütülen bir randomize, açık etiketli çalışmada (DRIVE-SHIFT)

değerlendirilmiştir. Çalışmaya girişten önce hastaların başlangıç rejimleriyle en az 6 ay süreyle virolojik supresyon yaşamış olmaları (HIV-1 RNA <40 kopya/mL), virolojik başarısızlık öyküsünün bulunmaması ve doravirin, lamivudin ve tenofovire direnç gelişmesine yol açan RT substitüsyonlarının yokluğunun belgelenmiş olması zorunluydu (bkz. Direnç bölümü). Hastalar başlangıçta DELSTRIGO'ya geçmek [N= 447, Erken Geçiş Grubu (EGG)] veya 24.haftaya kadar başlangıç rejimlerine devam etmek ve o haftada DELSTRIGO'ya [N= 223, Geç Geçiş Grubu (GGG)] geçmek üzere randomize edilmiştir. Başlangıçta hastaların medyan yaşı 43'dü, %16'sı kadındı ve %24'ü beyaz ırktan değildi.

DRIVE-SHIFT çalışmasında, 24. haftada başlangıç rejimine devam edilmesine kıyasla DELSTRIGO'ya erken geçişin 48. haftada daha geride olmadığı, HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan hastaların oranıyla yapılan değerlendirmeye gösterilmiştir. Tedavi sonuçları Tablo 5'de gösterilmektedir. Her bir tedavi grubunda çalışmanın 24. haftasında yapılan karşılaştırmada tutarlı sonuçlar görülmüştür.

Tablo 5: DRIVE-SHIFT çalışmasında etkililik yanıtı (Snapshot yaklaşımı).

Sonuç	DELSTRIGO	Başlangıç Rejimi
	Günde bir kez EGG	GGG
	48. Hafta	24. Hafta
	N=447	N=223
HIV-1 RNA < 40 kopya/mL	%90	%93
EGG eksi GGG, Fark (%95 GA)*	-%3,6 (-%8, %0,9)	
Alınan Başlangıç Rejimine göre HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan Hastaların Oranı (%)		
Ritonavir veya Kobisistat ile güçlendirilmiş Pİ	280/316 (%89)	145/156 (%93)
Kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir	23/25 (%92)	11/12 (%92)
NNRTİ	98/106 (%92)	52/55 (%95)
Başlangıçtaki CD4+ T Hücre Sayısına (hücre/mm ³) göre HIV-1 RNA <40 kopya/mL olan Hastaların Oranı (%)		
< 200 hücre/mm ³	10/13 (%77)	3/4 (%75)
≥ 200 hücre/mm ³	384/426 (%90)	202/216 (%94)
HIV-1 RNA ≥ 40 kopya/mL [†]	%3	%4
Zaman Penceresinde Virolojik Verileri Olmayan Hastalar	%8	%3
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmadan çıkarılanlar [‡]	%3	0
Diğer nedenlerle çalışmadan ayrılanlar [§]	%4	%3

Çalışmaya devam eden ancak zaman penceresinde verileri eksik olan hastalar	0	0
* Tedavi farkına ait %95 GA, hastanın sınıfına göre düzeltme yapılan Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. † Çalışma tedaviyi veya çalışmayı EEG için 48. haftadan önce veya GGG için 24. haftadan önce etkililik yokluğu veya etkililik kaybı nedeniyle bırakan hastaları ve EEG için 48. hafta penceresinde ve GGG için 24. hafta penceresinde HIV-1 RNA $\geq$ 40 kopya/mL olan hastaları içerir. ‡ Advers olay (AO) veya ölüm nedeniyle ayrılan hastaları içerir (eğer bu durum tanımlanan zaman penceresinde tedavi döneminde hiçbir virolojik veri elde edilmemesine yol açmışsa). § Diğer nedenler şunlardır: takibe gelmemek, çalışma tedavisine bağlı kalmamak, hekim kararı, protokolden sapma, hastanın ayrılması. Başlangıç rejimi = ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş Pİ (spesifik olarak atazanavir, darunavir veya lopinavir) veya kobisistat ile güçlendirilmiş elvitegravir veya NNRTİ (spesifik olarak efavirenz, nevirapin veya rilpivirin); bunların her biri iki NRTİ ile birlikte uygulanır.		

Advers olaylar nedeniyle ayrılma

DRIVE-AHEAD'de EFV/FTC/TDF grubuna (%6,6) kıyasla DELSTRIGO grubunda (%3) 48. hafta itibarıyla bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakan hasta oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

DOR/3TC/TDF'nin etkililiği, 12 ila 18 yaş arasındaki HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda açık etiketli, tek kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Başlangıçta, gönüllülerin medyan yaşı 15 (aralık: 12 ila 17), %58'i kadın, %78'i Asyalı ve %22'si Siyahiydi ve medyan CD4+ T-hücre sayısı mm³ başına 713 hücreydi (aralık: 84 ila 1.397). DOR/3TC/TDF'ye geçtikten sonra, virolojik olarak baskılanmış gönüllülerin %95'i (41/43) 24. haftada baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) ve %93'ü (40/43) 48. haftada baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) kalmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, insan bağışıklık yetmezliği virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda DELSTRIGO ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını gönderme zorunluluğunu ertelemiştir. Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Sağlıklı kişilere (N = 24) açlık koşullarında bir doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil tabletin tek doz uygulanması, doravirin tabletleri (100 mg) ile birlikte lamivudin tabletleri (300 mg) ve tenofovir disoproksil tabletlerinin (245 mg) uygulanmasıyla benzer doravirin, lamivudin ve tenofovir maruz kalımları sağlamıştır. Tek bir DELSTRIGO tabletinin sağlıklı kişilere yüksek oranda yağ içeren bir öğünle uygulanması doravirinin C₂₄ değerinde %26 artışa yol açarken EAA ve C_{maks} anlamlı düzeyde etkilenmemiştir. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle uygulandığında lamivudinin C_{maks} değeri %19 oranında azalmış ancak EAA anlamlı olarak etkilenmemiştir. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle uygulandığında

tenofovirin C_{maks} değeri %12 azalmış ve EAA %27 artmıştır. Farmakokinetikteki bu farklar klinik yönden önemli değildir.

Doravirin

Doravirinin farmakokinetiği sağlıklı kişilerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda çalışılmıştır. Doravirinin farmakokinetiği sağlıklı kişilerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda benzerdir. Kararlı duruma genellikle günde bir kez dozajın 2. gününde ulaşılmış ve EAA₀₋₂₄, C_{maks} ve C_{24} için birikim oranları 1,2- 1,4 arasında bulunmuştur. Yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, HIV-1 enfeksiyonlu hastalara günde bir kez 100 mg doravirin uygulandıktan sonra doravirinin kararlı durum farmakokinetiği aşağıda sunulmaktadır.

Parametre	EAA ₀₋₂₄	C_{maks}	C_{24}
GM (%CV)	µg.saatt/mL	µg/mL	µg/mL
Doravirin			
Günde bir kez	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
100 mg			
GM: Geometrik ortalama, % CV: Geometrik varyasyon katsayısı			

Emilim

Oral dozajdan sonra zirve plazma konsantrasyonlarına dozajın ardından 2 saatte ulaşılır. Doravirinin hesaplanan mutlak biyoyararlanımı 100 mg tablet için yaklaşık %64'dür.

Dağılım

Bir intravenöz mikrodosun uygulanmasına dayanarak, doravirinin dağılım hacmi 60,5 L'dir. Doravirin plazma proteinlerine yaklaşık %76 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon

İn vitro verilere göre doravirin esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon

Doravirin

Doravirinin terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 15 saattir. Doravirin esas olarak CYP3A4 aracılı oksidatif metabolizma yoluyla elimine edilir. Değişmemiş tıbbi ürünün safrayla atılımı doravirinin eliminasyonuna katkıda bulunabilir fakat bu eliminasyon yolunun önemli olması beklenmemektedir. Değişmemiş tıbbi ürünün idrarla atılımı çok azdır.

Lamivudin

Oral uygulamadan sonra lamivudin hızla emilir ve kapsamlı biçimde dağılır. Sağlıklı 60 kişiye 7 gün süreyle günde bir kez lamivudin 300 mg'nin çoklu dozlarının oral yolla uygulanmasından sonra kararlı durum C_{maks} ($C_{maks,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ mcg /mL (ortalama $\pm$ SD) ve 24 saatlik kararlı durum EAA ($AUC_{24,ss}$) $8,87 \pm 1,83$ mcg•saat /mL bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma düşük düzeydedir. Lamivudinin bir intravenöz dozunun yaklaşık %71'i değişmemiş tıbbi ürün şeklinde idrarda saptanmıştır. Lamivudinin metabolizması eliminasyonun daha az önem taşıyan bir yoldur. İnsanlarda bilinen tek metabolit trans-sülfoksit metabolitidir (12 saat sonra oral bir dozun yaklaşık %5'i). HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda veya sağlıklı kişilerde dozajdan sonra 24 saat süreyle serum örneklerinin alındığı tek doz çalışmalarının çoğunda gözlenen ortalama eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 5-7 saat

arasında değişmiştir. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda total klerens $398,5 \pm 69,1$ mL/dak (ortalama $\pm$ SD) bulunmuştur.

Tenofovir disoproksil

HIV-1-enfeksiyonlu hastalara tenofovir disoproksilin tek bir 245 mg dozunun açlık koşullarında oral yolla uygulanmasından sonra, C_{maks} 'a bir saatte ulaşılmıştır. C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla $0,30 \pm 0,09$ mikrogram /mL ve $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{saat}$ /mL bulunmuştur. Aç hastalarda tenofovir disoproksilden gelen tenofovirin oral biyoyararlanımı yaklaşık %25'dir. Tenofovirin %0,7'den daha azı *in vitro* koşullarda insan plazma proteinlerine 0,01-25 mikrogram/mL aralığında bağlanır. Tenofovirin intravenöz dozunun yaklaşık %70-80'i dozajdan sonra 72 saat içinde idrarda değişmemiş tıbbi ürün olarak saptanır. Tenofovir glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun kombinasyonu ile elimine edilir ve kreatinin klerensi (CrCl) 80 mL /dak'dan yüksek olan hastalarda renal klerens dakikada $243,5 \pm 33,3$ mL'dir (ortalama $\pm$ SD). Oral uygulamadan sonra tenofovirin terminal yarı ömrü yaklaşık 12-18 saattir. *In vitro* çalışmalar ne tenofovir disoproksilin ne de tenofovirin CYP450 enzimlerinin substratları olmadığını belirlemiştir.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik

Böbrek yetmezliği

Doravirin

Doravirinin böbrekler yoluyla atılımı çok azdır. Ağır böbrek bozukluğu olan 8 hastanın böbrek yetmezliği olmayan 8 hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada, doravirinin tekli doz maruz kalımı ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda %31 daha yüksek bulunmuştur. Kreatinin klerensi (CrCl) 17 - 317 mL/dak arasında olan hastaları içeren bir popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonu doravirinin farmakokinetiği üzerinde klinik yönden önemli bir etki göstermemiştir. Hafif, orta veya ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Doravirin son evre böbrek hastalığı olan hastalarda veya diyalize giren hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Lamivudin

Lamivudin ile yürütülen çalışmalar böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalmış klerens nedeniyle plazma konsantrasyonlarının (EAA) yükseldiğini göstermektedir. Lamivudin verilerine dayanarak, DELSTRIGO CrCl <50 mL/dak olan hastalara önerilmez.

Tenofovir disoproksil

Tenofovirin farmakokinetik parametreleri HIV enfeksiyonu olmayan ve başlangıçtaki CrCl'ye (CrCl >80 mL/dak olduğunda normal böbrek fonksiyonu; CrCl = 50-79 mL/dak ise hafif; CrCl = 30-49 mL/dak ise orta düzeyde ve CrCl = 10-29 mL/dak ise ağır böbrek yetmezliği) dayanarak tanımlanan farklı derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan 40 yetişkin gönüllüye tenofovir disoproksil 245 mg'nin tek bir dozunun uygulanmasından sonra belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, ortalama (%CV) tenofovir maruz kalımı CrCl >80 mL/dak olan hastalarda 2,185 (%12) ng·saat/mL iken hafif, orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3,064 (%30) ng·saat/mL, 6,009 (%42) ng·saat/mL ve 15,985 (%45) ng·saat/mL'ye yükselmiştir.

Hemodiyalize girmeyen ve CrCl < 10 mL/dak olan yetişkin hastalarda ve periton diyalizi veya diğer diyaliz formlarıyla tedavi edilen son evre böbrek hastalığı olan hastalarda tenofovirin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Doravirin

Doravirin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve atılır. Orta derecede karaciğer yetmezliği (özellikle artmış ansefalopati ve asites skorları nedeniyle Child-Pugh sınıf B olarak

sınıflanmıştır) olan 8 hastanın karaciğer yetmezliği olan 8 gönüllüyle karşılaştırıldığı bir çalışmada doravirinin farmakokinetiğinde klinik yönden önemli fark saptanmamıştır. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Doravirin ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıf C) çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Lamivudin

Lamivudinin farmakokinetik özellikleri orta ila ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda belirlenmiştir. Farmakokinetik parametreler azalan karaciğer fonksiyonuyla değişmemiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı varlığında lamivudinin güvenliliği ve etkinliği ortaya konmamıştır.

Tenofovir disoproksil

Tenofovirin farmakokinetik özellikleri orta ila ağır karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde ve HIV enfeksiyonu olmayan gönüllülerde tenofovir disoproksilin 245 mg'lık bir dozundan sonra çalışılmıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile yetmezliği olmayan gönüllüler arasında tenofovirin farmakokinetiği yönünden önemli klinik farklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ortalama doravirin maruziyetleri, doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil uygulamasını takiben yetişkinlere göre doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil IMPAACT 2014 (Protokol 027) alan 12 ila 18 yaşından küçük ve ağırlığı en az 35 kg olan 54 pediyatrik hastada benzer olmuştur.

Tablo 6: 12 ila 18 yaşından küçük ve en az 35 kg ağırlığındaki HIV ile enfekte pediyatrik hastalarda doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil uygulanmasını takiben doravirin, lamivudin ve tenofovir için kararlı durum farmakokinetiği

Parametre*	Doravirin [†]	Lamivudin [‡]	Tenofovir [‡]
EAA ₀₋₂₄ (µg•saat/mL)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{maks} (µg/mL)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Geometrik ortalama olarak sunulmuştur (%CV: geometrik varyasyon katsayısı)

[†]Popülasyon PK analizinden (n=54)

[‡] Popülasyon PK analizinden (n=10)

Kısaltmalar: EAA=zaman konsantrasyon eğrisi altında kalan alan; C_{maks}=maksimum konsantrasyon; C₂₄=24 saatteki konsantrasyon

Yaşlılar

Bir Faz 1 çalışmada veya bir popülasyon farmakokinetik analizinde, 65 yaş ve üzeri sınırlı sayıda hasta dahil edilmiş olmasına karşın (n = 36), en az 65 yaşında olan hastalar ile 65 yaşın

altındaki hastalar arasında doravirinin farmakokinetiği yönünden önemli klinik farklar saptanmamıştır. Lamivudin ve tenofovirin farmakokinetik özellikleri 65 yaş üzeri hastalarda çalışılmamıştır. Doz ayarlaması gerekmez.

Cinsiyet

Doravirin, lamivudin ve tenofovir için erkekler ve kadınlar arasında farmakokinetik özellikler bakımından önemli klinik farklar tespit edilmemiştir.

İrk

Doravirin

Sağlıklı gönüllülerde ve HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda doravirin ile yürütülen bir popülasyon farmakokinetik analizinde farmakokinetik özelliklerde klinik yönden önemli ırksal farklar saptanmamıştır.

Lamivudin

Lamivudinin farmakokinetiğinde anlamlı veya klinik yönden önemli ırksal farklar yoktur.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir disoproksil uygulandıktan sonra beyaz ırk dışındaki diğer ırk ve etnik gruplar arasında potansiyel farmakokinetik farkları belirlemek için bu popülasyonların sayısı yeterli değildi.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Üreme toksisitesi

Doravirin

Oral yolla uygulanan doravirin ile üreme çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda, önerilen insan dozunda (ÖİD) insanlardaki maruz kalımdan yaklaşık 9 kat (sıçanlar) ve 8 kat (tavşanlar) daha yüksek maruz kalımlarda gerçekleştirilmiş ve embriyo-fetus (sıçanlar ve tavşanlar) veya doğum öncesi/sonrası (sıçanlar) gelişim üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır. Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen çalışmalar doravirinin plasenta yoluyla fetusa geçtiğini ve gestasyonun 20. gününde fetal plazma konsantrasyonlarının annedeki konsantrasyonların %40 (tavşanlar) ve %52 (sıçanlar) kadarı olduğu gözlenmiştir.

Oral uygulamadan sonra doravirin emziren sıçanların sütüne geçmiş ve sütteki konsantrasyonların annenin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 1,5 katı olduğu belirlenmiştir.

Lamivudin

Hayvan çalışmalarında lamivudin teratojeniteye yol açmamış ancak insanlarda ulaşılan maruz kalımlara kıyasla görece düşük sistemik maruz kalımlarda tavşanlarda erken embriyo ölümlerinde artışa dair işaretler gözlenmiştir. Sıçanlarda çok yüksek bir sistemik maruz kalımda bile benzer bir etki görülmemiştir.

Tenofovir disoproksil

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, gebelik veya fetal parametreler üzerinde hiçbir etkiyi göstermemiştir. Bununla birlikte, bir perinatal-posnatal toksisite çalışmasında anne hayvan için toksik dozlarda tenofovir disoproksil yavruların canlılık indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

Karsinogenez

Doravirin

Farelerde ve sıçanlarda doravirin ile yürütülen uzun dönemli oral karsinojenite çalışmaları, önerilen insan dozunda insanlardaki maruz kalımlarının 6 katına (fareler) ve 7 katına (sıçanlar) kadar olan tahmini maruz kalımlarda karsinojenik potansiyele dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Lamivudin

Farelerde ve sıçanlarda lamivudin ile yürütülen uzun dönemli oral karsinojenite çalışmaları, önerilen insan dozunda insanlardaki maruz kalımlarının 12 katına (fareler) ve 57 katına (sıçanlar) kadar olan tahmini maruz kalımlarda karsinojenik potansiyele dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Tenofovir disoproksil

Farelerde ve sıçanlarda yürütülen oral karsinojenite çalışmaları yalnızca farelerde aşırı yüksek bir dozda duodenal tümörlerin düşük insidansını ortaya koymuştur. Bu tümörlerin insanlar açısından önemli olma olasılığı yoktur.

Mutagenез

Doravirin

Bir dizi *in vitro* veya *in vivo* analizde doravirin genotoksik bulunmamıştır.

Lamivudin

Lamivudinin bir L5178Y fare lenfoma deneyinde mutajenik ve kültürdeki insan lenfositlerinin kullanıldığı bir sitogenetik deneyde klastojenik olduğu saptanmıştır. Lamivudin bir mikrobiyal mutajenite testinde, bir *in vitro* hücre transformasyon deneyinde, bir sıçan mikronukleus deneyinde, bir sıçan kemik iliği sitogenetik testinde ve sıçan karaciğerinde programlanmamış bir DNA sentezi deneyinde mutajenik bulunmamıştır.

Tenofovir disoproksil

Tenofovir disoproksil *in vitro* fare lenfoma deneyinde mutajenik ve bir *in vitro* bakteriyel mutajenite testinde (Ames testi) negatif bulunmuştur. Bir *in vivo* fare mikronukleus deneyinde, erkek farelere uygulandığında tenofovir disoproksil negatif sonuç vermiştir.

Fertilitenin bozulması

Doravirin

Önerilen insan dozunda insanlardaki maruz kalımın 7 katına kadar maruz kalımlarda sıçanlara uygulandığında doravirin fertilite, çiftleşme performansı veya erken embriyo gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Lamivudin

Lamivudin sıçanlarda erkek veya dişi fertilitasını etkilememiştir.

Tenofovir disoproksil

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilite, gebelik veya fetal parametreler üzerinde hiçbir etkiyi ortaya koymamıştır.

Tekrarlı doz toksisitesi

Doravirin

Hayvan toksisite çalışmalarında doravirin uygulanması toksisiteyle ilişkili bulunmamıştır.

Lamivudin

Hayvan toksisite çalışmalarında yüksek dozlarda lamivudin uygulanması herhangi bir önemli organ toksisitesiyle ilişkili bulunmamıştır. En yüksek dozaj düzeylerinde, karaciğer ve

böbrek fonksiyonu göstergeleri üzerinde hafif etkiler karaciğer ağırlığında zaman zaman azalmalar ile birlikte görülmüştür. Kaydedilen klinik yönden önemli etkiler kırmızı hücre sayısında azalma ve nötropeniydi.

Tenofovir disoproksil

Sıçanlar, köpekler ve maymunlarda klinik maruz kalım düzeylerine eşit veya daha yüksek maruz kalım düzeylerinde ve klinik kullanım yönünden önemli olabilecek maruz kalım düzeylerinde yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarının bulguları böbrek ve kemik değişiklikleri ve serum fosfat konsantrasyonunda azalmayı içermiştir. Kemik toksisitesi osteomalazi (maymunlar) ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma (sıçanlar ve köpekler) ile teşhis edilmiştir. Genç yetişkin sıçanlarda ve köpeklerde kemik toksisitesi pediatrik veya yetişkin hastalardaki maruz kalımın ≥ 5 katı maruz kalımlarda gerçekleşmiştir; enfekte juvenil maymunlarda kemik toksisitesi subkutan dozajın ardından çok yüksek maruz kalımlarda (hastalardaki maruz kalımın ≥ 40 katı) meydana gelmiştir. Sıçan ve maymun çalışmalarının bulguları, fosfatın barsaktan emiliminde maddeyle ilişkili bir azalma olduğunu ve KMY’de buna bağlı bir potansiyel azalma olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kroskarmeloz sodyum (E468)
Hipromelloz asetat süksinat
Magnezyum stearat (E470b)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Susuz kolloidal silika (E551)
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama

Karnauba mumu (E903)
Hipromelloz (E464)
Sarı demir oksit (E172)
Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilmiştir.)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (E1518)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlacı orijinal şişede saklayın ve nemden korumak için şişeyi sıkıca kapatılmış biçimde saklayın. Nem gidericiyi şişeden çıkarmayın. 30°C’nin altında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu çocukların açamayacağı tipte propilen kapaklı, yüksek dansiteli polietilen (HDPE) bir şişe içerir; ambalajda silika jel nem gidericiler mevcuttur.

30 film kaplı tablet içeren 1 şişelik ambalajda bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0 212) 336 10 00
Faks: (0 212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2023/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ