

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 ve 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer 300 mg tenofovir disoproksil fumarat.

Yardımcı maddeler:

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

*Sığır sütünden elde edilmiştir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı 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 HIV-1 enfeksiyonlu yetişkinlerin tedavisi için 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 rifabutın 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). Doravirin 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

Geriyatrik 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 yetişkinlerde 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 güvenliliği ve etkinliği 18 yaşından küçük hastalarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Sitokrom P450 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 tedaviyle etkin viral supresyonun cinsel yolla HIV-1 bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmışsa da, küçük bir risk dışlanamamaktadır. Bulaşmayı önlemeye yönelik tedbirler ulusal kılavuzlara uygun şekilde 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 değer belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). NNRTİ sınıfına direnç bulguları mevcut olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda doravirin kullanımını destekleyen yeterli klinik kanıt yoktur.

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 tetkikleriyle yakından izlenmelidir. Eğer uygunsa, özellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalara anti-hepatit B tedavisi başlanması gerekebilir çünkü tedaviden sonra hepatitin alevlenmesi karaciğer dekompensasyonu 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 hipofosfatemi) vakaları dahil böbrek fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir.

Nefrotoksik ürünlerin eş zamanlı veya yakın tarihte uygulanan (örn., yüksek doz veya çoklu non-steroid anti-inflamatuvar tıbbi ürünler [NSAİİ'ler]) DELSTRIGO 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 başladıktan 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 tübülopatinin 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 başlanmadan 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 alınırken devamlı veya kötüleşen kemik ya da kas semptomlarıyla başvuran ve böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda proksimal renal tübülopatiye sekonder hipofosfatemide 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, polimiyozit ve Guillain-Barré sendromu); ancak başlangıca kadar geçen zaman daha değişkendir ve tedaviye başladıktan çok sonraki aylarda sonra gelişebilir.

Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat: DELSTRIGO laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmalarını 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 ilaçlarla 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 doravirin 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, doravirin 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 doravirin 100 mg'lık bir dozu alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksilin CYP3A inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması doravirin 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 doravirin, 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

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

Etkileşimler tablosu

Tablo 1 DELSTRIGO'nun ayrı bileşenleriyle bilinen ve diğer 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 diğer 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/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin | Doz ayarlaması gerekmez. |
| Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri | | |
| lisinopril | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ lisinopril | Doz ayarlaması gerekmez. |
| Antiandrojenler | | |
| enzalutamid | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. |
| | Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | |
| Antibiyotikler | | |
| çalışılmamıştır. Eş disoproksil nafsilin | Doravirin veya zamanlı uygulamadan etkileşim zamanlı uygulama zorunlu Beklenen: dozu ↓ doravirin günde bir kez (CYP3A indüksiyonu) | doravirin/la mivudin/tenofovir Eş kaçınılmalıdır. disoproksil ile ise, doravirin/la mivudin/tenofovir uygulandıktan yaklaşık 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu alınmalıdır. |
| Antikonvülsanlar | | |

| | | |
|--|--|--|
| karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu) | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. |
| Antidiyabetikler | | |
| metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD) | ↔ metformin EAA 0,94 (0,88, 1) C _{maks} 0,94 (0,86, 1,03) | Doz ayarlaması gerekmez. |
| kanagliflozin liraglutid sitagliptin | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin | Doz ayarlaması gerekmez. |
| Antidiyareik ilaçlar | | |
| telotristat etil | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu) | Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır. |
| Antigut ve Ürikozürük Ajanlar | | |

| | | |
|--|---|--|
| çalışılmamıştır. Eş disoproksil lesinurad | Doravirin veya zamanlı uygulamadan etkileşim zamanlı uygulama zorunlu Beklenen: dozu ↓ doravirin günde bir kez (CYP3A indüksiyonu) | doravirin/lamivudin/tenofovir Eş kaçınılmalıdır. disoproksil ile ise, doravirin/lamivudin/tenofovir uygulandıktan yaklaşık 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu 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 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) | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. |
| rifapentin | Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. |
| rifabutin | ↓ doravirin | Eğer doravirin/lamivudin/tenofovir |
| (300 mg QD, doravirin 100 mg SD) | 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) | disoproksil rifabutin ile eş zamanlı uygulanırsa, doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil dozundan yaklaşık 12 saat sonra doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır. |
| Antineoplastikler | | |

| | | |
|---|---|---|
| | Doravirin veya | |
| | doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. | |
| mitotan | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | |
| Antipsikotikler | | |
| tioridazin | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil 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/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin | Doz ayarlaması gerekmez. |

| | | |
|--|---|---|
| | (CYP3A inhibisyonu) | |
| Kalsiyum Kanal Blokerleri | | |
| | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. | |
| diltiazem çalışılmamıştır. | | Doz ayarlaması gerekmez. |
| verapamil Beklenen: | ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) | |
| Kistik Fibroz Tedavisi | | |
| lumakaftor | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. |
| Endotelin Reseptör Antagonistleri | | |
| bosentan | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A indüksiyonu) | Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/la mivudin/tenofovir disoprosil dozu uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir kez alınmalıdır. |
| Hepatit C Antiviral Ajanları | | |

| | | |
|--|--|---|
| <p>elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)</p> | <p>↑ doravirin EAA 1,56 (1,45, 1,68) C_{maks} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (CYP3A inhibisyonu) ↔ elbasvir</p> | <p>Doz ayarlaması gerekmez.</p> |
| | <p>EAA 0,96 (0,90, 1,02) C_{maks} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir EAA 1,07 (0,94, 1,23) C_{maks} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)</p> | |
| <p>ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)</p> | <p>↑ doravirin EAA 1,15 (1,07, 1,24) C_{maks} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 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) C_{maks} 1,03 (0,97, 1,09) Beklenen: ↑ tenofovir</p> | <p>Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile ledipasvir/sofosbuvir ile eş zamanlı alan hastalar tenofovir disoproksil ile ilişkili advers reaksiyonlar yönünden izlenmelidir.</p> |

| | | |
|------------------------|--|--|
| 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 | Doz ayarlaması gerekmez. |

| | | |
|---|--|--------------------------|
| | çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ doravirin | |
| 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/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↑ doravirin (CYP3A inhibisyonu) | Doz ayarlaması gerekmez. |
| ribavirin | Doravirin veya doravirin/la mivudin/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/la mivudin/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) | <p>↔ doravirin</p> <p>EAA 0,96 (0,87, 1,06)</p> <p>C_{maks} 0,97 (0,88, 1,07)</p> <p>C₂₄ 0,94 (0,83, 1,06)</p> <p>↔ lamivudin</p> <p>EAA 0,94 (0,88, 1)</p> <p>C_{maks} 0,92 (0,81, 1,05)</p> <p>↔ tenofovir</p> <p>EAA 1,11 (0,97, 1,28)</p> <p>C_{maks} 1,17 (0,96, 1,42)</p> | Doz ayarlaması gerekmez. |
| İmmün supresanlar | | |
| takrolimus sirolimus | <p>Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır.</p> <p>Beklenen:</p> <p>↔ doravirin</p> <p>↓ takrolimus, sirolimus</p> | Takrolimus ve sirolimusun kan konsantrasyonlarını izleyiniz çünkü bu ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir. |
| | (CYP3A induksiyonu) | |
| Kinaz İnhibitörleri | | |
| çalışılmamıştır. Eş disoproksil dabrafenib | <p>Doravirin veya zamanlı uygulamadan etkileşim zamanlı uygulama zorunlu</p> <p>Beklenen: dozu</p> <p>↓ doravirin kez</p> <p>(CYP3A induksiyonu)</p> | <p>doravirin/lamivudin/tenofovir Eş kaçınılmalıdır. disoproksil ile ise, doravirin/lamivudin/tenofovir uygulandıktan 12 saat sonra, doravirinin 100 mg'lık bir dozu günde bir alınmalıdır.</p> |
| 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 disoproksilin 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. |
| Opioid 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) 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) | Doz ayarlaması gerekmez. |
| buprenorfin | Doravirin veya doravirin/lamivudin/tenofovir | Doz ayarlaması gerekmez. |
| nalokson | disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ buprenorfin ↔ nalokson | |
| 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/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ norgestimat/ etinil östradiol | Doz ayarlaması gerekmez. |
| Psikostimülanlar | | |
| modafinil | Doravirin veya doravirin/la mivudin/tenofovir disoproksil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↓ doravirin (CYP3A induksiyonu) | Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı uygulama zorunlu ise, doravirin/la mivudin/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 disoprosil ile etkileşim çalışılmamıştır. Beklenen: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin | Doz ayarlaması gerekmez. |
| <p>↑ = artış, ↓ = azalma, ↔ = değişiklik yok</p> <p>GA = Güven Aralığı; SD = Tek Doz; QD = Günde Bir Kez; BID = Günde İki Kez</p> <p>*tekli doz için $EAA_{0-\infty}$, günde bir kez uygulamada EAA_{0-24}.</p> | | |

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

Lamivudin ile yürütülen hayvan çalışmaları tavşanlarda erken embriyo ölümlerinde artışı göstermiştir ancak sıçanlarda bu artış görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda lamivudin in 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 lamivudin serum konsantrasyonları çok düşüktür (annenin serum konsantrasyonlarının <math><4\%</math>) ve anne sütüyle beslenen bebekler 24 haftalık olduğunda kademeli olarak saptanamaz düzeylere iner. Üç aylıktan küçük bebeklere uygulandığında lamivudin güvenliliğine dair hiçbir veri yoktur.

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

Anne sütüyle beslenen bebeklere HIV-1 bulaşma potansiyeli ve ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, DELSTRIGO alan annelere emzirmemeleri söylenmelidir.

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 etkileyebilir. 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 ile muhtemelen veya büyük ihtimalle ilişkili olduğu düşünülen, en sık raporlanmış advers reaksiyonlar bulantı (%4) ve baş ağrısıdır (%3).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Tedavi ile ilişkili olduğundan şüphelenilen (en azından muhtemel) 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 ($<1/10.000$).

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

| Sıklık | Advers reaksiyonlar |
|---|--|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | |
| Yaygın olmayan | nötropeni*, anemi*, trombositopeni* |
| Çok seyrek | saf eritrosit aplazisi* |
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | |
| Seyrek | Püstüler döküntü |
| 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 mediastin 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* |
| 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, hemoglobin 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

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

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 (TÜFAM)'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 ambulatuvar 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

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 hücrel 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, adenozin monofosfatın asiklik bir nükleozid fosfonat diesteridir. Tenofovir disoproksilin tenofovire dönüşümü başlangıçta diester hidrolizini ve tenofovir difosfatın oluşması için hücrel 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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. EC_{50} 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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 (EC_{50} 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 yanısıra NNRTİ'ye dirençli HIV-1'den başlayarak seçilmiştir. RT'de gözlenen yeni aminoasit substitüsyonları şunlardı: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L ve Y318F. *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 tenofovir duyarlılıkta düşük düzeyde azalmaya yol açar.

Klinik çalışmalarda Tedavi deneyimi olmayan yetişkin hastalar Doravirin

Aşağıdaki NNRTİ substitüsyonlarının hariç bırakma kriterlerinin bir parçası olduğu DRIVEFORWARD 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 hiçbiri (erken geçiş grubunda 11 hasta, geç geçiş grubunda 13 hasta) 48. haftanın sonuna kadar veya tedavinin bırakıldığı tarihte virolojik başarısızlık yaşamamıştır.

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 değer 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 7 hastadan 6’sında Monogram Phenosense testiyle

EFV ve nevirapine fenotipik direnç, 3'ünde rilpivirine fenotipik direnç ve 2'sinde 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 edilen 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/mm³) 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 ilacını 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 ilacına 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 itibariyle bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakan hasta oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, onaylanan endikasyonda Pediyatrik Araştırma Planları (PIP) kararı doğrultusunda, insan immün yetmezlik 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 dozunun 2. gününde ulaşılmış ve EAA₀₋₂₄, C_{maks} ve C₂₄ 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 μM.saatt | C _{maks} μM | C ₂₄ nM |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Doravirin | | | |
| Günde bir kez 100 mg | 37,8 (29) | 2,26 (19) | 930 (63) |

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

Biyotransformasyon

In 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 ± 0,54 mcg /mL (ortalama ± SD) ve 24 saatlik kararlı durum EAA (AUC_{24,ss}) 8,87 ± 1,83 mcg•saat /mL bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma düşük düzeydedir. Lamivudinün bir intravenöz dozunun yaklaşık %71'i değişmemiş tıbbi ürün şeklinde idrarda saptanmıştır. Lamivudinün metabolizması eliminasyonun daha az önem taşıyan bir yoldur. İnsanlarda bilinen tek metabolit transsülfoksit 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 ± 69,1 mL/dak (ortalama ± 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 ulaşmıştır. 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 saptır. 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 substraları olmadığını belirlemiştir.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik

Böbrek yetmezliği

Doravirin

Doravirin'in böbrekler yoluyla atılımı çok azdır. Ağır böbrek bozukluğu olan 8 hastanın böbrek yetmezliği olmayan 8 hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada, doravirin'in 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 doravirin'in 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 gönüllüye karşılaştırıldığı bir çalışmada doravirin'in 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. Dekompense karaciğer hastalığı varlığında lamivudinin güvenliliği ve etkinliği ortaya konmamıştır.

Tenofovir disoproksil

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

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 güvenlilik 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-postnatal 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.

Mutajenez *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 fertilité, çiftleşme performansı veya erken embriyo gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Lamivudin

Lamivudin sıçanlarda erkek veya dişi fertilitésini etkilememiştir.

Tenofovir disoproksil

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, 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 koloidal 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 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