

**SAŽETAK
KARAKTERISTIKA
LEKA**

Delstrigo™
lamivudin/tenofovir/doravirin

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Delstrigo[®], 300 mg/245 mg/100 mg, film tablete
INN: lamivudin/tenofovir/doravirin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 300 mg lamivudina, 300 mg tenofoviridizoproksil-fumarata (što odgovara 245 mg tenofoviridizoproksila) i 100 mg doravirina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 8,6 mg laktoze, monohidrat. Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Žuta, ovalna tableta, dimenzija 21,59 mm x 11,30 mm, sa utisnutim logom proizvođača i oznakom „776“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Delstrigo je indikovani za lečenje odraslih osoba sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez prethodnih ili trenutnih dokaza rezistencije na lekove iz grupe nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), lamivudin ili tenofovir (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Delstrigo je takođe indikovani za lečenje adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih i telesne mase od najmanje 35 kg koji imaju HIV-1 infekciju bez prethodnih ili trenutnih dokaza rezistencije na lekove iz grupe NNRTI, lamivudin ili tenofovir i kod kojih su se javile toksičnosti koje onemogućuju primenu drugih režima koji ne sadrže tenofoviridizoproksil (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza leka Delstrigo je jedna tableta od 300 mg/245 mg/100 mg koja se uzima oralno jednom dnevno, sa hranom ili bez nje.

Prilagođavanje doze

Ako se lek Delstrigo primenjuje istovremeno sa rifabutinom, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dva puta dnevno. To se postiže dodavanjem jedne tablete doravirina od 100 mg (kao monoterapije), približno 12 sati nakon doze leka Delstrigo (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena doravirina sa drugim umerenim induktorima CYP3A nije se ispitivala, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istovremena primena sa drugim umerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcilin, modafinil, etiltelotristat) ne može izbeći, potrebno je uzimati jednu tabletu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze leka Delstrigo (videti odeljak 4.5).

Propuštena doza

Ako je pacijent propustio da uzme dozu leka Delstrigo, a od propuštene doze je prošlo manje od 12 sati, treba je uzeti što je pre moguće i zatim nastaviti sa primenom prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, pacijent ne treba uzeti propuštenu dozu, nego treba uzeti sledeću predviđenu dozu prema uobičajenom rasporedu. Pacijent ne treba uzeti 2 doze odjednom.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primeni doravirina, lamivudina i tenofoviridizoproksila kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih. Nema dokaza da je starijim pacijentima potrebna drugačija doza nego mlađim odraslim pacijentima (videti odeljak 5.2). U ovoj starosnoj grupi se preporučuje poseban oprez zbog promena povezanih sa starošću, kao što je smanjenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu leka Delstrigo kod odraslih osoba sa procenjenim klirensom kreatinina [CrCl] ≥ 50 mL/min. Lek Delstrigo se ne treba uvoditi u lečenje kod pacijenta kojima je procenjeni CrCl < 50 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2). Primenu leka Delstrigo treba prekinuti ako je vrednost procenjenog CrCl manja od 50 mL/min (videti odeljak 4.4).

Pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagođavanje intervala doziranja lamivudina i tenofoviridizoproksila koja se ne može postići kombinovanom tabletom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa blagim (*ChildPugh* stadijum A) ili umerenim (*ChildPugh* stadijum B) oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*ChildPugh* stadijum C). Nije poznato hoće li se izloženost doravirinu povećati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zato se preporučuje oprez kada se doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil primenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Delstrigo nisu ustanovljene kod pacijenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Delstrigo se mora uzimati oralno, jednom dnevno, sa hranom ili bez nje, a tableta se mora progutati cela (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa lekovima koji su snažni induktori enzima citohroma P450 CYP3A je kontraindikovana jer se očekuju značajna smanjenja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti efikasnost leka Delstrigo (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ti lekovi uključuju, između ostalih:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin, rifapentin
- kantarion (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakافتor.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI i primena doravirina

Doravirin nije ispitivan kod pacijenata sa izostankom virološkog odgovora tokom prethodnog lečenja bilo kojom drugom antiretrovirusnom terapijom. Mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTI utvrđene tokom skrininga bile su deo isključujućih kriterijuma u ispitivanjima faze IIb/III. Nije utvrđena granična vrednost za smanjenje osetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI, koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke efikasnosti (videti odeljak 5.1). Nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi podržali primenu doravirina kod pacijenata inficiranih HIV-1, a kod kojih je dokazana rezistencija na NNRTI.

Teška akutna egzacerbacija hepatitisa B kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om

Sve pacijente sa HIV-1 infekcijom potrebno je testirati na prisustvo virusa hepatitisa B (HBV) pre uvođenja antiretrovirusne terapije.

Kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om koji su prekinuli primenu lamivudina ili tenofoviridizoproksila, dve supstance leka Delstrigo, prijavljene su teške akutne egzacerbacije hepatitisa B (npr. dekompenzacija jetre i insuficijencija jetre). Pacijente sa istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i HBV-om treba pažljivo nadzirati kliničkim i laboratorijskim praćenjem tokom najmanje nekoliko meseci nakon prekida terapije lekom Delstrigo. Ako to bude prikladno, možda će biti potrebno uvesti terapiju za hepatitis B, posebno kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom, jer egzacerbacija hepatitisa nakon lečenja može dovesti do dekompenzacije jetre i insuficijencije jetre.

Razvoj ili pogoršanje oštećenja funkcije bubrega

Kod primene tenofoviridizoproksila, supstance leka Delstrigo, prijavljeno je oštećenje funkcije bubrega, uključujući slučajeve akutne insuficijencije bubrega i Fankonijevog sindroma (oštećenja tubula bubrega praćenog teškom hipofosfatemijom). Potrebno je izbegavati primenu leka Delstrigo istovremeno ili neposredno nakon primene nefrotoksičnih lekova (npr. primena velikih doza ili više različitih nesteroidnih antiinflamatornih lekova [NSAIL] istovremeno) (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata sa HIV infekcijom i faktorima rizika za poremećaj funkcije bubrega čije se stanje činilo stabilnim uz tenofoviridizoproksil prijavljeni su slučajevi akutne insuficijencije bubrega nakon uvođenja velikih doza ili većeg broja NSAILova. Nekim pacijentima je bila potrebna hospitalizacija i terapija zamene funkcije bubrega (engl. *Renal replacement therapy*). Ako je potrebno, kod pacijenata kod kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega treba razmotriti primenu drugih lekova umesto NSAIL.

Bol u kostima koja perzistira ili se pogoršava, bol u ekstremitetima, prelomi i/ili bol u mišićima ili slabost mišića mogu biti manifestacije proksimalne bubrežne tubulopatije i ukazuju na potrebu ispitivanja funkcije bubrega kod rizičnih pacijenata. Preporučuje se utvrđivanje procenjenog CrCl kod svih pacijenata pre uvođenja terapije, kao i prema kliničkoj potrebi

tokom lečenja lekom Delstrigo. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega, uključujući pacijente koji su prethodno imali bubrežne događaje tokom lečenja adefovirdipivoksilom, preporučuje se pre uvođenja leka Delstrigo ispitivanje vrednosti procenjenog CrCl, koncentracije fosfora u serumu, koncentracije glukoze u urinu i vrednosti proteina u urinu, kao i po potrebi češće kontrolisati funkciju bubrega tokom lečenja lekom Delstrigo, u skladu sa medicinskim stanjem pacijenta.

Lamivudin i tenofoviridizoproksil primarno se izlučuju putem bubrega. Primenu leka Delstrigo treba prekinuti ako je procenjena vrednost CrCl manja od 50 mL/min, jer se potrebno prilagođavanje intervala doziranja lamivudina i tenofoviridizoproksila ne može postići tabletom sa fiksnom kombinacijom doza (videti odeljak 4.2).

Gubitak kosti i poremećaji mineralizacije

Mineralna gustina kostiju

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim na odraslim osobama sa HIV-1 infekcijom, tenofoviridizoproksil bio je povezan sa nešto većim smanjenjima mineralne gustine kostiju [engl. *Bone mineral density, BMD*] i povećanjima vrednosti biohemijskih markera koštanog metabolizma, što ukazuje na pojačanu koštanu razgradnju u odnosu na upoređivane lekove. Vrednosti paratiroidnog hormona u serumu i vrednosti 1,25 vitamina D takođe su bile veće kod ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil. U drugim studijama (prospektivnim i studijama preseka) najizraženija smanjenja BMD-a zapažena su kod pacijenata lečenih tenofoviridizoproksilom kao delom režima lečenja koji je uključivao pojačan inhibitor proteaze. Izmenjenosti kostiju (koje retko doprinose prelomima) mogu biti povezane sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom. Uticaji promena BMD-a i biohemijskih markera povezanih sa tenofoviridizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od preloma nisu poznati. Vrednost BMD-a treba razmotriti kod odraslih pacijenata sa HIV-1 infekcijom koji u anamnezi imaju patološke prelome kostiju ili druge faktore rizika za osteoporozu ili gubitak kosti. Iako se efikasnost primene suplementacije kalcijuma i vitamina D nije ispitivalo, takvi suplementi bi mogli biti korisni svim pacijentima. U slučaju sumnje na izmenjenost kostiju, potrebno je konsultovati se sa odgovarajućim specijalistom.

Poremećaji mineralizacije

Kod primene tenofoviridizoproksila prijavljeni su slučajevi osteomalacije povezane sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom, koja se manifestovala kao bol u kostima ili bol u ekstremitetima i koja može doprineti prelomima. U slučajevima proksimalne bubrežne tubulopatije prijavljene su i artralgije, kao i bol u mišićima ili slabost mišića. Kod pacijenata pod rizikom od poremećaja funkcije bubrega kod kojih se tokom lečenja lekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil razvijaju koštani ili mišićni simptomi koji perzistiraju ili se pogoršavaju treba razmotriti mogućnost hipofosfatemije i osteomalacije kao posledice proksimalne bubrežne tubulopatije (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa drugim antivirusnim lekovima

Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne sme se primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže lamivudin, lekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid ni adefovirdipivoksilom (videti odeljak 4.5). Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne treba primenjivati u kombinaciji sa doravirinom, osim u slučajevima kada je to potrebno zbog prilagođavanja doze (npr. kod primene istovremeno sa rifabutinom) (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Primena sa induktorima CYP3A

Potreban je oprez pri propisivanju doravirina zajedno sa lekovima koji mogu smanjiti izloženost doravirinu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata lečenih kombinovanom antiretrovirusnom terapijom prijavljen je sindrom imunske reaktivacije. Tokom početne faze kombinovane antiretrovirusne terapije, kod pacijenata čiji imunski sistem odgovori na terapiju može se razviti inflamatorni odgovor na indolentne ili rezidualne oportunističke infekcije (kao što su infekcija izazvana *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ili tuberkuloza), što može zahtevati dalja ispitivanja i lečenje.

U uslovima imunske reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, polimiozitis i *Guillain-Barré*-ov sindrom); međutim, vreme do pojave je različito i ovi poremećaji se mogu javiti više meseci nakon uvođenja terapije.

Laktoza

Lek Delstrigo sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Delstrigo predstavlja celokupan režim za lečenje HIV-1 infekcije; zato se lek Delstrigo ne treba primenjivati sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Ne navode se informacije o mogućim interakcijama ovog leka sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Budući da lek Delstrigo sadrži doravirin, lamivudin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije utvrđene za svaku od tih aktivnih supstanci pojedinačno relevantne su i za lek Delstrigo pa se u skladu sa time navode u Tabeli 1.

Uticaj drugih lekova na doravirin, lamivudin i tenofoviridizoproksil

Doravirin

Budući da se doravirin primarno metaboliše putem CYP3A, očekuje se da će lekovi koji indukuju ili inhibiraju CYP3A uticati na klirens doravirina (videti odeljak 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofoviridizoproksil ne treba primenjivati istovremeno sa lekovima koji su snažni induktori enzima CYP3A jer se očekuju značajna smanjenja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti efikasnost doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Istovremena primena sa umerenim induktorom CYP3A rifabutinom smanjila je koncentracije doravirina (videti Tabelu 1). Kada se lek Delstrigo istovremeno primenjuje sa rifabutinom, potrebno je primeniti dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila sa drugim umerenim induktorima CYP3A nije ispitivana, ali očekuje se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istovremena primena sa drugim umerenim induktorima CYP3A (npr. dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tiordazinom, nafcilinom, modafinilom, etilotelotristatom) ne može izbeći, potrebno je primeniti dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila i lekova koji su inhibitori CYP3A može povećati koncentracije doravirina u plazmi. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu kada se doravirin primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A.

Lamivudin

Budući da se pretežno lamivudin eliminiše putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije (videti odeljak 5.2), istovremena primena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila sa lekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili se takmiče za aktivnu tubularnu sekreciju može povećati koncentracije lamivudina u serumu.

Tenofoviridizoproksil

Budući da se tenofovir primarno eliminiše putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije (videti odeljak 5.2), istovremena primena doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila sa lekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili se nadmeću za aktivnu tubularnu sekreciju putem transportera OAT1, OAT3 ili MRP4 može povećati koncentracije tenofovira u serumu.

Budući da lek sadrži tenofoviridizoproksil, potrebno je izbegavati primenu doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila istovremeno ili neposredno nakon primene nefrotoksičnih lekova. Neki primeri uključuju, ali ne isključivo, aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciclovir, valganciklovir, aminoglikozide (npr. gentamicin) i velike doze ili više NSAIL-ova primenjenih istovremeno (videti odeljak 4.4).

Uticaj doravirina, lamivudina i tenofoviridizoproksila na druge lekove

Doravirin

Nije verovatno da će doravirin u dozi od 100 mg jedanput na dan klinički značajno uticati na koncentracije lekova u plazmi čija resorpcija i/ili eliminacija zavise od transportnih proteina ili koji se metabolišu putem CYP enzima.

Međutim, istovremena primena doravirina i CYP3A osetljivog supstrata midazolama smanjila je izloženost midazolamu za 18%, što ukazuje na to da bi doravirin mogao biti slab induktor CYP3A. Zbog toga je potreban oprez kada se doravirin primenjuje istovremeno sa lekovima koji su CYP3A osetljivi supstrati i koji uz to imaju i usku terapijsku širinu (npr. takrolimus i sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin ne inhibira niti indukuje CYP enzime.

Tenofovir

Na osnovu rezultata ispitivanja *in vitro* i poznatog puta eliminacije tenofovira, potencijal za interakcije posredovane CYP enzimima između tenofovira i drugih lekova je mali.

Tabela interakcija

U Tabeli 1 navode se utvrđene i druge potencijalne interakcije između pojedinačnih supstanci leka Delstrigo i drugih lekova, ali ona ne uključuje sve moguće interakcije (povećanje je označeno kao ↑, smanjenje kao ↓, a stanje bez promene kao ↔). Za moguće interakcije tenofoviridizoproksila ili lamivudina sa drugim lekovima (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Tabela 1: Interakcije između pojedinačnih supstanci leka Delstrigo i drugih lekova

Lekovi prema terapijskim oblastima	Efekte na geometrijsku srednju vrednost intervala koncentracija leka (90% CI)*	Preporuka za istovremenu primenu sa doravirinom/ lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom
Lekovi koji smanjuju količinu želudačne kiseline		
antacid (aluminijum i magnezijum hidroksid u obliku oralne suspenzije) (20 mL SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 1,01 [0,92; 1,11] C _{max} 0,86 [0,74; 1,01] C ₂₄ 1,03 [0,94; 1,12]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin PIK 0,83 [0,76; 0,91] C _{max} 0,88 [0,76; 1,01] C ₂₄ 0,84 [0,77; 0,92]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
omeprazol	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima		
lizinopril	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ lizinopril	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antiandrogeni		
enzalutamid	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antibiotici		
naftilil	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoprosila.
Antikonvulzivi		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antidijabetici		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin PIK 0,94 [0,88; 1,00] C _{max} 0,94 [0,86; 1,03]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Antidijaroici		
etilotelotristat	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoprosila.
Lekovi za lečenje gihta i urikozurici		
lesinurad	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoprosila.
Antimikobakterijski lekovi		
pojedinačna doza rifampicina (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 0,91 [0,78; 1,06] C _{max} 1,40 [1,21; 1,63] C ₂₄ 0,90 [0,80; 1,01]	Istovremena primena je kontraindikovana.
višestruke doze rifampicina (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin PIK 0,12 [0,10; 0,15] C _{max} 0,43 [0,35; 0,52] C ₂₄ 0,03 [0,02; 0,04] (indukcija CYP3A)	
rifapentin	Interakcija nije ispitana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin PIK 0,50 [0,45; 0,55] C _{max} 0,99 [0,85; 1,15] C ₂₄ 0,32 [0,28; 0,35] (indukcija CYP3A)	Ako se doravirin/lamivudin/ tenofoviridizoproksil primenjuje istovremeno sa rifabutinom, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoprosila.
Antineoplastici		
mitotan	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoprosila.
Azolni antimikotici		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin PIK 3,06 [2,85; 3,29] C _{max} 1,25 [1,05; 1,49] C ₂₄ 2,75 [2,54; 2,98] (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

flukonazol itronazol posakonazol vorikonazol	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Blokatori kalcijumovih kanala		
diltiazem verapamil	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Terapija za cističnu fibrozu		
lumakaftor	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antagonisti endotelinskih receptora		
bosentan	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofoviridizoproksila.
Antiviroci za lečenje hepatitisa C		
elbasvir + grazoprevir (elbasvir 50 mg QD + grazoprevir 200 mg QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin PIK 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inhibicija CYP3A) ↔ elbasvir PIK 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir PIK 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ledipasvir + sofosbuvir (ledipasvir 90 mg SD + sofosbuvir 400 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin PIK 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} 1,11 (0,97; 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir PIK 0,92 (0,80; 1,06) C _{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir PIK 1,04 (0,91; 1,18) C _{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS331007 PIK 1,03 (0,98; 1,09) C _{max} 1,03 (0,97; 1,09) Očekivano: ↑ tenofovir	Potrebno je pratiti pacijente koji primaju doravirin/lamivudin/ tenofoviridizoproksil istovremeno sa ledipasvirom/sofosbuvikom zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa tenofoviridizoproksilom.

sofosbuvir/velpatasvir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin ↑ tenofovir	Potrebno je pratiti pacijente koji primaju doravirin/lamivudin/ tenofoviridizoproksil istovremeno sa sofosbuvikom/velpatasvirom zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa tenofoviridizoproksilom.
sofosbuvir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
daklatazvir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir i dasabuvir +/- ritonavir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A zbog ritonavira)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
dasabuvir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
glekaprevir, pibrentasvir	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ribavirin	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni lekovi		
kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofoviridizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antiviroci za lečenje HIV infekcije		
tenofoviridizoproksil (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lamivudin + tenofoviridizoproksil (lamivudin 300 mg SD + tenofoviridizoproksil 245 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin PIK 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir PIK 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Imunosupresivi		
takrolimus sirolimus	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A)	Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u krvi jer će možda biti potrebno prilagoditi doze tih lekova.
Inhibitori kinaze		
dabrafenib	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofovirdizoproksila.
Ostalo		
rastvor sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	Pojedinačna doza oralnog rastvora lamivudina od 300 mg lamivudin PIK ↓ 14%; 32%; 35% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Kada je to moguće, potrebno je izbegavati dugoročnu primenu doravirina/lamivudina/tenofovirdizoproksila sa lekovima koji sadrže sorbitol ili druge polialkohole sa osmotskim dejstvom (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Kada se dugotrajna istovremena primena ne može izbeći, potrebno je razmotriti češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1.
Opioidni analgetici		
metadon (individualizovana doza od 20-200 mg QD, doravirin 100 mg QD)	↓ doravirin PIK 0,74 (0,61; 0,90) C ₀₋₂₄ 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ ^{max} 0,80 (0,63; 1,03) ↓ Rmetadon PIK 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↓ Smetadon PIK 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
buprenorfin nalokson	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinilestradiol PIK 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel PIK 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
norgestim/etinilestradiol	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↔ norgestim/etinilestradiol	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Psihostimulansi		
modafinil	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati dozu doravirina od 100 mg na dan, približno 12 sati nakon doze doravirina/ lamivudina/tenofovirdizoproksila.
Sedativi/hipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam PIK 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Statini		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin PIK 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
rosuvastatin simvastatin	Interakcija nije ispitivana sa doravirinom ni doravirinom/lamivudinom/ tenofovirdizoproksilom. Očekivano: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = nema promene CI (engl. <i>Confidence Interval</i>) = interval pouzdanosti; SD = pojedinačna doza; QD = doziranje jedanput na dan; BID = doziranje dvaput na dan *PIK ₀₋₂₄ za pojedinačnu dozu, PIK ₀₋₂₄ za primenu jedanput na dan.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni doravirina kod trudnica ograničeni. Veliki broj podataka kod trudnica (više od 3000 ishoda trudnoća nakon izloženosti tokom prvog trimestra) lečenih lamivudinom kao zasebnom aktivnom supstancom u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima ne ukazuje na malformacijsku toksičnost. Ograničeni podaci kod trudnica (između 300 -1000 ishoda trudnoća) ukazuju da tenofovirdizoproksil nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost.

Registar trudnica lečenih antiretrovirusnim lekovima

Radi praćenja ishoda trudnoće kod majke i fetusa kod pacijentkinja koje su tokom trudnoće bile izložene antiretrovirusnim lekovima, uspostavljen je Registar trudnica lečenih antiretrovirusnim lekovima. Pozivaju se lekari da takve pacijentkinje prijave u registar.

Studije na životinjama sa doravirinom ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Studije na životinjama sa tenofovirdizoproksilom ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva tenofovirdizoproksila u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Ispitivanja lamivudina na životinjama pokazala su porast stope rane smrti ploda kod kunića, ali ne i kod pacova (videti odeljak 5.3). Pokazalo se da lamivudin prolazi kroz placentu kod ljudi. Lamivudin može inhibirati replikaciju ćelijske DNK (videti odeljak 5.3). Klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu leka Delstrigo u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se doravirin izlučuje u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjem na životinjama pokazuju da se doravirin izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3).

Lamivudin je pronađen kod novorođenčadi/odojčadi lečenih žena. Na osnovu analize više od 200 parova majka/dete lečenih zbog HIV infekcije utvrđeno je da su koncentracije lamivudina u serumu odojčadi čije su majke lečene zbog HIV infekcije veoma male (< 4% koncentracija u serumu kod majke) i progresivno se smanjuju do nemerljivih koncentracija kada odojčad dovrši 24 nedelje starosti. Nisu dostupni podaci o bezbednosti primene lamivudina kod dece mlađe od tri meseca.

Tenofovir se izlučuje u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o uticaju tenofovira na novorođenčad/odojčad.

Preporučuje se da žene koje žive sa HIV-om ne doje svoju odojčad kako bi se izbeglo prenošenje HIV-a.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka Delstrigo na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva doravirina, lamivudina ili tenofovirdizoproksila na plodnost pri koncentracijama izloženosti većim od onih koje se postižu kod ljudi kod primene preporučene kliničke doze (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Delstrigo može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente je potrebno obavestiti o tome da su tokom terapije lekom Delstrigo prijavljeni zamor, vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8). O tome je potrebno voditi računa kada se procenjuje sposobnost pacijenta za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 3 sa doravirinom plus 2 analoga nukleozida, inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su mučnina (4%) i glavobolja (3%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja faze 3 sa doravirinom plus 2 NRTI-ja (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT i DRIVE AHEAD) navedene su u nastavku prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) ili veoma retko ($< 1/10000$).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija povezanih sa primenom doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila

Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
retko	pustularni osip
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
povremeno	neutropenija*, anemija*, trombocitopenija*
veoma retko	aplazija crvenih krvnih zrnaca*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
povremeno	hipofosfatemija, hipokalemija*
retko	hipomagnezijemija, laktoacidoza*
Psijhijatrijski poremećaji	
često	neobičajeni snovi, nesаница ¹
povremeni	noćna mora, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, konfuzno stanje, suicidalne misli
retko	agresivnost, halucinacija, poremećaj prilagođavanja, promena raspoloženja, somnambulizam
Poremećaji nervnog sistema	
često	glavobolja, vrtoglavica, somnolencija
povremena	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, parestezija, hipertoničnost, loš kvalitet sna
veoma retko	periferna neuropatija (ili parestezija)*
Vaskularni poremećaji	
povremeno	hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
često	kašalj*, nazalni simptomi*
retko	dispneja, hipertrofija tonzila
Gastrointestinalni poremećaji	
često	mučnina, dijareja, bol u abdomenu ⁴ , povraćanje, flatulencija
povremeno	konstipacija, nelagodnost u abdomenu ⁵ , distenzija abdomena, dispepsija, mekana stolica ⁶ , poremećaj gastrointestinalnog motiliteta ⁷ , pankreatitis*
retko	rektalni tenezmus
Hepatobilijarni poremećaji	
retko	steatoza jetre*, hepatitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	alopecija*, osip ⁸
povremeno	pruritus
retko	alergijski dermatitis, rozacea, angioedem*

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
često	mišićni poremećaji*
povremeno	mialgija, artralgija, rabdomioliza*, slabost u mišićima*
retko	bol u mišićima i kostima, osteomalacija (koja se manifestuje kao bol u kostima i ponekad doprinosi prelomima)*, miopatija*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
povremeno	povećane vrednosti kreatinina*, proksimalna bubrežna tubulopatija (uključujući Fankonijev sindrom)*
retko	akutno oštećenje bubrega, poremećaj bubrega, kamen u mokraćnim putevima, nefrolitijaza, akutna insuficijencija bubrega*, insuficijencija bubrega*, akutna tubularna nekroza*, nefritis (uključujući akutni intersticijski)*, nefrogeni dijabetes insipidus*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
često	zamor, groznica (povišena telesna temperatura)*
povremeno	astenija, malaksalost
retko	bol u grudnom košu, jeza, bol, žeđ
Ispitivanja	
često	povećane vrednosti alanin aminotransferaze ⁹
povremeno	povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti lipaze, povećane vrednosti amilaze, smanjene vrednosti hemoglobina
retko	povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi

*Ova neželjena reakcija nije identifikovana kao neželjena reakcija povezana sa doravirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), ali je kao neželjena reakcija uključena u ovu tabelu prema sažetku karakteristika leka za lamivudin (3TC) i/ili tenofoviridizoproksilumarat (TDF). Navedena je najveća učestalost prijavljena u sažetku karakteristika leka za 3TC ili TDF.

¹Ova neželjena reakcija se može javiti kao posledica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana sa tenofoviridizoproksilom ako nije prisutno navedeno stanje.

²Nesаница uključuje: nesаницu, početnu nesаницu i poremećaj spavanja.

³Depresija uključuje: depresiju, depresivno raspoloženje, veliki depresivni poremećaj i perzistirajući depresivni poremećaj.

⁴Anksioznost uključuje: anksioznost i generalizirani anksiozni poremećaj.

⁵Bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem delu abdomena.

⁶Nelagodnost u abdomenu uključuje: nelagodnost u abdomenu i nelagodnost u epigastriju.

⁷Mekana stolica uključuje: mekanu stolicu i izmenjenu stolicu.

⁸Poremećaj gastrointestinalnog motiliteta uključuje: poremećaj gastrointestinalnog motiliteta i učestala pražnjenja creva.

⁹Osip uključuje: osip, makularni osip, eritemski osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip i urtikariju.

¹⁰Povećane vrednosti alanin aminotransferaze uključuju: povećane vrednosti alanin aminotransferaze i hepatocelularnu povredu.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja terapije kombinovanom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Combination antiretroviral therapy*; CART) može nastati zapaljenska reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) takođe je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vreme do nastanka je jako varijabilno, pa ovi događaji mogu nastati puno meseci nakon početka lečenja (videti odeljak 4.4).

Laktoacidoza

Slučajevi laktoacidoze prijavljeni su kod primene tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Pacijenti sa predisponirajućim faktorima, kao što su pacijenti sa dekompenzovanom bolešću jetre ili pacijenti koji istovremeno primaju lekove za koje je poznato da izazivaju laktoacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktoacidoze tokom lečenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtno ishode.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila procenjena je tokom 48 nedelja u okviru otvorenog ispitivanja (IMPAACT 2014 (Protokol 027)), sprovedenog kod 45 pedijatrijskih ispitanika sa HIV-1 infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina koji su postigli virološku supresiju ili koji nisu prethodno lečeni.

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom kod odraslih.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek

Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezelnjene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Preoziranje

Doravirin

Nema dostupnih informacija o mogućim akutnim simptomima i znakovima preoziranja doravirinom.

Lamivudin

Budući da je [4-satnom] hemodijalizom, kontinuiranom ambulantnom peritonealnom dijalizom i automatizovanom peritonealnom dijalizom uklonjena zanemarljiva količina lamivudina, nije poznato da li bi kontinuirana hemodijaliza bila klinički korisna u slučaju preoziranja lamivudinom.

Tenofoviridizoproksil

Tenofoviridizoproksil se efikasno uklanja hemodijalizom, uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nakon primene jednodne doze tenofoviridizoproksila od 245 mg, 4-satnom hemodijalizom uklonjeno je približno 10% primenjene doze tenofoviridizoproksila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lek za sistemsku primenu; antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije
ATC šifra: J05AR24

Mehanizam dejstva

Doravirin

Doravirin je piridinonski nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1 koji inhibira replikaciju HIV-1 nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze (RT) HIV-1. Doravirin ne inhibira humane ćelijske DNK polimeraze *alfa* i *beta* ni mitohondrijsku DNK polimerazu *gama*.

Lamivudin

Lamivudin je nukleozidni analog. Unutar ćelije lamivudin se fosforiliše do svog aktivnog 5' trifosfatnog metabolita, lamivudintrifosfata [3TC-TP]. Osnovni mehanizam delovanja metabolita 3TC-TP je inhibicija reverzne transkriptaze prekidanjem lanca DNK nakon ugradnje nukleotidnog analoga.

Tenofoviridizoproksil

Tenofoviridizoproksil je aciklični nukleozidni fosfonatni diesterski analog adenoziinfosfata. Tenofoviridizoproksilu je najpre potrebna hidroliza diestera da bi se pretvorio u tenofovir, a zatim fosforilacija delovanjem ćelijskih enzima da bi nastao tenofoviridifosfat. Tenofoviridifosfat inhibira delovanje reverzne transkriptaze HIV-1 kompeticijom sa prirodnim supstratom deoksiadenozin 5-trifosfatom te, nakon ugradnje u DNK, prekidanjem lanca DNK. Tenofoviridifosfat je slab inhibitor DNK polimeraza *alfa* i *beta* kod sisara, pa samim tim i mitohondrijske DNK polimeraze *gama*.

Antivirusna aktivnost u kulturi ćelija

Doravirin

Doravirin je pokazao vrednost EC₅₀ od 12,0 ± 4,4 nanoM protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 divljeg tipa kada se ispitivao u prisutnosti 100%tnog normalnog humanog seruma primenom reporterskih ćelija MT4GFP. Doravirin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV-1 (A, AI, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), uz vrednosti EC₅₀ u rasponu od 1,2 nanoM do 10,0 nanoM. Antivirusna aktivnost doravirina nije bila antagonistička kada se primenjivao u kombinaciji sa lamivudinom i tenofoviridizoproksilom.

Lamivudin

Antivirusna aktivnost lamivudina protiv HIV-1 ispitivala se u nizu ćelijskih kultura, uključujući monocite i mononuklearne ćelije iz periferne krvi, korišćenjem standardnih testova osetljivosti. Vrednosti EC₅₀ kretale su se u rasponu od 0,003 do 15 mikroM (1 mikroM=0,23 mikrograma/mL). Medijana vrednost EC₅₀ za lamivudin iznosila je 60 nanoM (raspon: 20 do 70 nM), 35 nanoM (raspon: 30 do 40 nanoM), 30 nanoM (raspon: 20 do 90 nanoM), 20 nanoM (raspon: 3 do 40 nanoM), 30 nanoM (raspon: 1 do 60 nanoM), 30 nanoM (raspon: 20 do 70 nanoM), 30 nanoM (raspon: 3 do 70 nanoM) i 30 nanoM (raspon: 20 do 90 nanoM) protiv podtipova A G virusa HIV-1 i virusa iz grupe O (n=3, osim n=2 za

podtip B). Ribavirin (50 mikroM) primenjen za lečenje hronične HCV infekcije smanjio je aktivnosti lamivudina protiv HIV-1 za 3,5 puta u MT4 ćelijama.

Tenofoviridizoproksil

Antivirusna aktivnost tenofoviridizoproksila protiv laboratorijskih i kliničkih izolata HIV-1 testirala se u Tlimfoblastoidnim ćelijskim linijama, prvenstveno monocitima/makrofagima i limfocitima iz periferne krvi. Vrednosti EC₅₀ za tenofovir kretale su se u rasponu od 0,04 do 8,5 mikroM. Tenofovir je u ćelijskoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 podtipa A, B, C, D, E, F, G i O (vrednosti EC₅₀ kretale su se u rasponu od 0,5 do 2,2 mikroM).

Rezistencija

U kulturi ćelija

Doravirin

Sojevi rezistentni na doravirin izdvojeni su u ćelijskoj kulturi, počevši od HIV-1 divljeg tipa različitog porekla i podtipova kao i HIV-1 rezistentnog na NNRTI. Zapažene supstitucije aminokiselina u reverznoj transkriptazi koje su se pojavile tokom lečenja uključivale su sledeće: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L i Y318F. U *in vitro* studiji nisu izdvojene uobičajene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na NNRTI (K103N, Y181C). Mutacija V106A (koja je dovela do promene od približno 19 puta u odnosu na početnu vrednost) javila se kao početna supstitucija kod virusa podtipa B, a mutacija V106A ili M kod virusa podtipa A i C. Nakon toga se uz supstitucije V106 javila i mutacija F227(L/C/V) ili L234I (dvostruke mutacije koje su dovele do promene > 100 puta u odnosu na početnu vrednost).

Lamivudin

Varijante HIV-1 rezistentne na lamivudin izdvojene su u ćelijskoj kulturi i kod ispitanika lečenih lamivudinom. Genotipska analiza pokazala je da je rezistencija uzrokovana specifičnom supstitucijom aminokiselina u reverznoj transkriptazi HIV-1 na kodonu 184, kojom je metionin zamenjen izoleucinom ili valinom (M184V/I).

Tenofoviridizoproksil

Izolati HIV-1 izdvojeni tenofovirom ekspirirali su supstituciju K65R u reverznoj transkriptazi HIV-1 te su pokazivali 2-4 puta smanjenu osetljivost na tenofovir. Osim toga, tenofovirom je izdvojena i supstitucija K70E u reverznoj transkriptazi HIV-1, koja blago smanjuje osetljivost na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

U kliničkim ispitivanjima

Prethodno nelečeni odrasli ispitanici

Doravirin

U ispitivanjima faze 3 DRIVEFORWARD i DRIVEAHEAD učestvovali su prethodno nelečeni pacijenti (n = 747), a sledeće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI bile su deo kriterijuma za izuzeće: 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.

U podgrupi u kojoj je sprovedena analiza rezistencije (ispitanici kojima je vrednost HIV-1 RNK bila veća od 400 kopija/mL u trenutku izostanka virološkog odgovora ili prevremenog povlačenja iz ispitivanja i za koje su postojali podaci o rezistenciji) zapažena je sledeća *de novo* rezistencija.

Tabela 3: Razvoj rezistencije do 96. nedelje u populaciji sa izostankom virološkog odgovora definisanog planom ispitivanja i populaciji koja se prevremeno povukla iz ispitivanja

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIji* [383]	DRV+r + NRTIji* [383]	DOR/TDF/3TC [364]	EFV/TDF/FTC [364]
Uspešno sprovedena genotipizacija, n	15	18	32	33
Genotipska rezistencija na DOR ili kontrola (DRV ili EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI osnovica	2**	0	6	5
samo M184I/V	2	0	4	4
samo K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI u grupi koja je primala doravirin (DOR): FTC/TDF (333) ili ABC/3TC (50); NRTI u grupi koja je primala darunavir pojačan ritonavirovom (DRV+r): FTC/TDF (335) ili ABC/3TC (48)

**Ispitanici su primili FTC/TDF

ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir

Supstitucije u reverznoj transkriptazi povezane sa rezistencijom na doravirin koje su se pojavile tokom lečenja uključivale su jednu ili više sledećih supstitucija: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R i Y318Y/F.

Odrasli ispitanici kod kojih je postignuta virološka supresija

Ispitivanje *DRIVE-SHIFT* uključilo je pacijente kod kojih je postignuta virološka supresija (N=670) i koji u anamnezi nemaju neuspješno liječenje (videti odeljak Kliničko iskustvo). Dokumentovana odsutnost genotipske rezistencije (pre uvođenja prve terapije) na doravirin, lamivudin i tenofovir bila je deo kriterijuma uključivanja za pacijente koji su prešli sa režima zasnovanog na inhibitoru proteaze ili inhibitoru integraze. Isključujuće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI bile su one prethodno navedene (ispitivanja *DRIVE-FORWARD* i *DRIVE-AHEAD*), uz izuzetak supstitucija u reverznoj transkriptazi K103N, G190A i Y181C (prihvaćene u ispitivanju *DRIVE-SHIFT*). Dokumentacija o genotipizaciji rezistencije pre lečenja nije bila potrebna za pacijente koji su prešli sa režima zasnovanog na NNRTI.

U kliničkom ispitivanju *DRIVE-SHIFT*, nijedan ispitanik nije razvio genotipsku ili fenotipsku rezistenciju na DOR, 3TC ili TDF uz lečenje lekom Delstrigo tokom početnih 48 nedelja (prelazak bez odlaganja, N=447) ili tokom 24 nedelje (odloženi prelazak, N=209). Jedan ispitanik je razvio mutaciju M184M/I u reverznoj transkriptazi i fenotipsku rezistenciju na 3TC i FTC tokom lečenja početnim režimom. Ni kod jednog od 24 ispitanika (11 u grupi sa prelaskom bez odlaganja, 13 u grupi sa odloženim prelaskom) sa početnim mutacijama povezanim sa rezistencijom na NNRTI (K103N, G190A ili Y181C u reverznoj transkriptazi) nije došlo do izostanka virološkog odgovora do 48. nedelje ili u trenutku prekida lečenja.

Pedijatrijski ispitanici

U kliničkom ispitivanju IMPAACT 2014 (Protokol 027), nijedan ispitanik koji je na početku ispitivanja postigao virološku supresiju nije ispunio kriterijume za analizu rezistencije. Razvoj rezistencije je procenjen kod jednog prethodno nelečenog ispitanika koji je ispunio protokolom definisane kriterijume za izostanak virološkog odgovora (definisan kao nivo HIV-1 RNK u plazmi \geq 200 kopija/mL na 2 uzastopna merenja) u 24. nedelji ili posle. Nije otkrivena pojava genotipske ili fenotipske rezistencije na doravirin, lamivudin ili tenofovir.

Ukrštena rezistencija

Nije utvrđena značajna ukrštena rezistencija između varijanti HIV-1 rezistentnih na doravirin i lamivudina/emtricitabina ili tenofoviru ni između varijanti rezistentnih na lamivudin ili tenofovir i doravirina.

Doravirin

Doravirin se ispitivao kod ograničenog broja pacijenata sa rezistencijom na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); svim pacijentima je vrednost HIV-1 RNK u 48. nedelji bio suprimiran na < 40 kopija/mL. Nije utvrđena granična vrednost za smanjenje osetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI, koje bi bilo povezano sa smanjenjem kliničke efikasnosti.

Laboratorijski sojevi HIV-1 koji nose česte mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTI (K103N, Y181C) ili supstitucije K103N/Y181C u reverznoj transkriptazi pokazuju manje nego trostruko smanjenje osetljivosti na doravirin u odnosu na virus divljeg tipa kada su se ispitivali u prisutnosti 100%tnog normalnog humanog seruma. U ispitivanjima *in vitro* doravirin je u klinički značajnim koncentracijama uspeo da suprimira sledeće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI: K103N, Y181C i G190A.

Kako bi se utvrdila osetljivost na doravirin u prisutnosti 10%tnog fetalnog govedeg seruma, ispitan je panel od 96 različitih kliničkih izolata koji su obuhvatali mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTI. Klinički izolati koji su obuhvatali supstituciju Y188L ili supstitucije V106 u kombinaciji sa mutacijama A98G, H221Y, P225H, F227C ili Y318F pokazali su više od sto puta smanjenu osetljivost na doravirin. Uz ostale supstitucije zabeležene je promena 5 – 10 puta (G190S [5,7 puta], K103N/P225H [7,9 puta], V108I/Y181C [6,9 puta], Y181V [5,1 put]). Klinički značaj smanjenja osetljivosti za 5-10 puta nije poznat.

Supstitucije povezane sa rezistencijom na doravirin koje se javljaju tokom lečenja mogu dovesti do ukrštene rezistencije na efavirenz, rilpivirin, nevirapin i etravirin. Od 7 ispitanika kod kojih se razvila izražena rezistencija na doravirin u pivotalnim ispitivanjima, 6 je pokazivalo fenotipsku rezistenciju na efavirenz i nevirapin, 3 na rilpivirin, dok su 2 ispitanika pokazivala delimičnu rezistenciju na etravirin, što je utvrđeno testom *Monogram Phenosense*.

Lamivudin

Među NRTIjima je zapažena ukrštena rezistencija. Supstitucija M184I/V, koja uzrokuje rezistenciju na lamivudin, dovodi do rezistencije na emtricitabin. Mutirani oblici HIV-1 rezistentni na lamivudin takođe su pokazali ukrštenu rezistenciju i na didanozin. Kod nekih ispitanika lečenih zidovudinom plus didanozinom pojavili su se izolati rezistentni na više inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući lamivudin.

Tenofoviridzoproksil

Među NRTIjima je zapažena ukrštena rezistencija. Supstitucija K65R u reverznoj transkriptazi HIV-1 izdvojena tenofovirom izdvojena je i kod nekih pacijenata sa HIV-1 infekcijom lečenih abakavirom ili didanozinom. Izolati HIV-1 sa supstitucijom K65R pokazali su i smanjenu osetljivost na emtricitabin te lamivudin. Iz tog razloga je kod pacijenata zaraženih virusom koji sadrži supstituciju K65R moguća ukrštena rezistencija između tih NRTI. Supstitucija K70E klinički izdvojena tenofoviridzoproksilom smanjuje osetljivost na abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin i tenofovir. Izolati HIV-1 kod pacijenata (n=20) čiji HIV-1 eksprimira srednju vrednost od 3 aminokiselinske supstitucije u reverznoj transkriptazi povezane sa rezistencijom na zidovudin (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ili K219Q/E/N) pokazali su 3,1 puta smanjenu

osetljivost na tenofovir. Ispitanici čiji je virus eksprimirao supstituciju L74V u reverznoj transkriptazi, bez supstitucija povezanih sa rezistencijom na zidovudin (n=8), imali su smanjen odgovor na tenofoviridzoproksil. Dostupni su ograničeni podaci za pacijente čiji je virus eksprimirao supstituciju Y115F (n=3), supstituciju Q151M (n=2) ili inserciju T69 (n=4) u reverznoj transkriptazi HIV-1, koji su svi imali smanjen odgovor u kliničkim ispitivanjima.

Kliničko iskustvo

Prethodno nelečeni odrasli ispitanici

Efikasnost doravirina zasniva se na analizama 96-nedeljnih podataka iz dveju randomizovanih, multicentričnih, dvostruko slepih, aktivnim lekom kontrolisanih ispitivanja faze 3 (*DRIVE-FORWARD* i *DRIVE-AHEAD*), sprovedenih kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (n=1494). Videti odlomak „Rezistencija“ za supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI koje su bile deo isključujućih kriterijuma.

U ispitivanju *DRIVE-FORWARD*, randomizovano je 766 ispitanika koji su primili najmanje 1 dozu doravirina od 100 mg jedanput na dan ili darunavira + ritonavira u dozi od 800+100 mg jedanput na dan, svaki u kombinaciji sa emtricitabinom/tenofoviridzoproksilom (FTC/TDF) ili abakavirom/lamivudinom (ABC/3TC), prema izboru ispitivača. Medijana starosti ispitanika na početku ispitivanja iznosila je 33 godine (raspon: 18 do 69 godina), 86% imalo je broj CD4⁺ T-ćelija veći od 200 ćelija/mm³, 84% bili su muškarci, 27% ispitanika nije bilo bele rase, 4% istovremeno je imalo infekciju virusom hepatitisa B i/ili C, 10% imalo je AIDS u anamnezi, 20% imalo je vrednost HIV-1 RNK viši od 100000 kopija/mL, 13% primilo je ABC/3TC te 87% primilo je FTC/TDF; te su karakteristike bile slične u obe terapijske grupe.

U ispitivanju *DRIVE-AHEAD* randomizovano je 728 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila 100/300/245 mg [DOR/3TC/TDF] ili efavirenza/emtricitabina/tenofoviridzoproksila (EFV/FTC/TDF) jedanput na dan. Medijana starosti ispitanika na početku ispitivanja iznosila je 31 godinu (raspon: 18 70 godina), 85% bili su muškarci, 52% ispitanika nije bilo bele rase, 3% istovremeno je imalo infekciju virusom hepatitisa B ili C, 14% imalo je AIDS u anamnezi, 21% imalo je vrednost HIV-1 RNK veću od 100000 kopija/mL a 12% ih je imalo broj CD4⁺ Tćelija < 200 ćelija/mm³; u skladu sa time su karakteristike bile slične u obe lečene grupe.

Ishodi u 48. i 96. nedelji ispitivanja *DRIVE-FORWARD* i *DRIVE-AHEAD* prikazani su u Tabeli 4. Terapijski režimi zasnovani na doravirinu pokazali su konstantnu efikasnost kod svih demografskih, kao i početnih prognostičkih faktora.

Tabela 4: Odgovor s obzirom na efikasnost (<40 kopija/mL, pristup zasnovan na algoritmu za globalni snimak distribuiranog sistema, engl. *Snapshot approach*) u pivotalnim ispitivanjima

	<i>DRIVE-FORWARD</i>		<i>DRIVE-AHEAD</i>	
	DOR + 2 NRTI-ja [383]	DRV+r + 2 NRTI-ja [383]	DOR/3TC/TDF [364]	EFV/FTC/TDF [364]
48. nedelja	83%	79%	84%	80%
Razlika [95 % CI]	4,2% [-1,4%; 9,7 %]		4,1% [-1,5 %; 9,7 %]	
96. nedelja*	72% (N=379)	64% (N=376)	76% (N=364)	73% (N=364)
Razlika [95 % CI]	7,6% [1,0%; 14,2%]		3,3% [-3,1%; 9,6%]	
Ishod u 48. nedelji (<40 kopija/mL) prema početnim faktorima				
HIV-1 RNK kopija/mL				
≤ 100000	256/285 [90%]	248/282 [88%]	251/277 [91%]	234/258 [91%]
> 100000	63/79 [80%]	54/72 [75%]	54/69 [78%]	56/73 [77%]
Broj CD4 ćelija, ćelija/mikrolitar				
≤ 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%]
Osnovna terapija NRTI				
TDF/FTC	276/316 [87%]	267/312 [86%]		NA
ABC/3TC	43/48 [90%]	36/43 [84%]		NA
Podtip virusa				
B	222/254 [87%]	219/255 [86%]	194/222 [87%]	199/226 [88%]
ne-B	97/110 [88%]	84/100 [84%]	109/122 [89%]	91/105 [87%]
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija od početka ispitivanja				
48. nedelja	193	186	198	188
96. nedelja	224	207	238	223

*Za 96. nedelja, određeni ispitanici kojima je nedostajao HIV-1 RNK bili su isključeni iz analize.

Odrasli ispitanici kod kojih je postignuta virološka supresija

Efikasnost prelaska na lek Delstrigo sa početnog režima koji se sastojao od dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze u kombinaciji sa inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirovom ili kobicistatom ili elvitegravirivom pojačanim kobicistatom, ili od NNRTI, procenjena je u randomizovanom ispitivanju otvorenom tipa (DRIVE-SHIFT) kod odraslih ispitanika zaraženih HIV-om kod kojih je postignuta virološka supresija. Virološka supresija [HIV-1 RNK < 40 kopija/mL] morala je biti postignuta početnim režimom kod ispitanika tokom najmanje 6 meseci pre ulaska u ispitivanje, pri čemu u anamnezi nije zabeležen izostanak virološkog odgovora, uz dokumentovanu odsutnost supstitucija u reverznoj transkriptazi koje donose rezistenciju na doravirin, lamivudin i tenofovir (videti odeljak Rezistencija). Ispitanici su bili randomizovani ili na prelazak na lek Delstrigo na početku [N=447, grupa sa prelaskom bez odlaganja, engl. *Immediate Switch Group* (ISG)] ili su ostali pri svom početnom režimu do 24. nedelje, nakon čega su prešli na lek Delstrigo [N=223, grupa sa odloženim prelaskom, engl. *Delayed Switch Group* (DSG)]. Na početku ispitivanja medijana starosti ispitanika bila je 43 godine, 16% bile su žene, a 24% ispitanika nisu bili bele rase.

U ispitivanju DRIVE-SHIFT, prelazak na lek Delstrigo bez odlaganja pokazao se neinferiornim u 48. nedelji u komparaciji sa nastavkom početnog režima u 24. nedelji, što je procenjeno prema odnosu ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL. Rezultati lečenja prikazani su u Tabeli 5. Prilikom poređenja u 24. nedelji ispitivanja, primećeni su dosledni rezultati u obe lečene grupe.

Tabela 5: Odgovor s obzirom na efikasnost (Pristup zasnovan na algoritmu za globalni snimak distribuiranog sistema, engl. *Snapshot approach*) u ispitivanju DRIVE-SHIFT

Ishod	Lek Delstrigo doziranje jedanput na dan ISG 48. nedelja N=447	Početni režim DSG 24. nedelja N=223
HIV-1 RNK < 40 kopija/mL	90%	93%
ISG-DSG, razlika [95 % CI]*	-3,6% [-8,0%; 0,9%]	
Odnos (%) ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL prema primljenom početnom režimu		
Inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom ili kobicistatom	280/316 [89%]	145/156 [93%]
Elvitegravir pojačan kobicistatom	23/25 [92%]	11/12 [92%]
NNRTI	98/106 [92%]	52/55 [95%]
Odnos (%) ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL prema broju CD4⁺ T-ćelija od početka ispitivanja [broj ćelija/mm³]		
< 200 ćelija/mm ³	10/13 [77%]	3/4 [75%]
≥ 200 ćelija/mm ³	384/426 [90%]	202/216 [94%]
HIV-1 RNK ≥ 40 kopija/mL[†]	3%	4%
Bez viroloških podataka u okviru vremena ispitivanja	8%	3%
Prekid ispitivanja zbog štetnog događaja ili smrti [‡]	3%	0
Prekid ispitivanja zbog drugih uzroka [§]	4%	3%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lek primenjivan u ispitivanju	0	0

*Interval pouzdanosti od 95% [95% CI] za razliku u lečenju izračunat je koristeći *Mantel-Haenszel* metodu prilagođenu stratumu.
†Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje pre 48. nedelje za ISG ili pre 24. nedelje za DSG zbog nedovoljne ili gubitka efikasnosti, kao i ispitanike koji su imali HIV-1 RNK ≥ 40 kopija/mL u 48. nedelji za ISG i u 24. nedelji za DSG okvir.
‡Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje zbog štetnog događaja (engl. *Adverse event*, AE) ili smrti, ako je ovakav ishod rezultovao nedostatkom viroloških podataka o lečenju u određenom vremenskom okviru.
§Drugi uzroci uključuju: gubitak praćenja, neusklađenost sa lekom u ispitivanju, odluku lekara, odstupanje od protokola, povlačenje ispitanika.
Početni režim = inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom ili kobicistatom (posebno atazanavir, darunavir ili lopinavir), ili elvitegravir pojačan kobicistatom, ili NNRTI (posebno efavirenz, nevirapin ili rilpivirin), svaki primenjen sa dva NRTI.

Prekid lečenja zbog neželjenih događaja

U ispitivanju DRIVEHEAD zabeležen je manji udeo ispitanika koji su prekinuli lečenje zbog neželjenih događaja do 48. nedelje u grupi lečenoj lekom Delstrigo [3,0 %] u poređenju sa onom koja je primala EFV/FTC/TDF [6,6 %].

Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka DOR/3TC/TDF je procenjena u otvorenom ispitivanju sa jednom grupom kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV-1 infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina (IMPACT 2014 [Protokol 027]).

Na početku ispitivanja, medijana starosti ispitanika bila je 15 godina [raspon: 12-17 godina], 58% su bile žene, 78% su bili Azijati, a 22% su bili crnci, a medijana broja CD4⁺ T ćelija je iznosila 713 ćelija/mm³ [opseg: 84 - 1397]. Nakon prelaska

na DOR/3TC/TDF, 95% [41/43] ispitanika koji su postigli virološku supresiju održalo je supresiju [HIV-1 RNK < 50 kopija/mL] u 24. nedelji, a 93% [40/43] je održalo supresiju [HIV-1 RNK < 50 kopija/mL] u 48. nedelji.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Delstrigo u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju infekcije virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1).

Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Primena pojedinačne doze jedne tablete kombinacije doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila zdravim ispitanicima (N=24) natašte dovela je do uporedivih koncentracija izloženosti doravirinu, lamivudinu i tenofoviru kao i primena zasebnih tableta doravirina [100 mg] i lamivudina [300 mg] i tenofoviridzoproksila [245 mg]. Primena jedne tablete leka Delstrigo uz obrok sa velikim udelom masti kod zdravih ispitanika povećala je C₂₄ doravirina za 26%, dok na vrednost PIK i C_{max} nije značajno uticala. Vrednost C_{max} lamivudina se uz obrok sa velikim udelom masnoća smanjio za 19%, dok se vrednost PIK nije značajno promenila. Vrednost C_{max} tenofovira se uz obrok sa velikim udelom masnoća smanjio za 12%, dok se vrednost PIK povećala za 27%. Te razlike u farmakokinetici nisu klinički značajne.

Doravirin

Farmakokinetika doravirina ispitivala se kod zdravih ispitanika i ispitanika sa HIV-1 infekcijom. Farmakokinetika doravirina slična je kod zdravih ispitanika i onih sa HIV-1 infekcijom. Stanje ravnoteže obično se postiglo do 2. dana primene jedanput na dan, uz odnose kumulacije od 1,2 do 1,4 za PIK₀₋₂₄, C_{max} i C₂₄. U nastavku se navode podaci temeljeni na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi farmakokinetike doravirina u stanju ravnoteže nakon primene doze od 100 mg jedanput na dan kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom.

Parametar GM (% CV)	PIK ₀₋₂₄ µg·h/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
Lek Doravirin 100 mg jedanput na dan	16,1 [29]	0,962 [19]	0,396 [63]

GM (engl. *Geometric mean*): geometrijska srednja vrednost, % CV (engl. *Geometric coefficient of variation*): geometrijski koeficijent varijacije

Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi nakon oralne primene postižu se 2 sata nakon primene. Procenjena apsolutna bioraspoloživost doravirina iznosi približno 64% za tabletu od 100 mg.

Distribucija

Na osnovu primene intravenske mikrodoze utvrđeno je da volumen distribucije doravirina iznosi 60,5 l. Veživanje doravirina za proteine u plazmi iznosi približno 76%.

Biotransformacija

Prema podacima *in vitro*, doravirin se primarno metaboliše putem enzima CYP3A.

Eliminacija

Doravirin

Doravirin ima terminalni poluživot (t_{1/2}) od približno 15 sati. Doravirin se primarno eliminiše oksidativnim metabolizmom posredovanim CYP3A4. Izlučivanje leka putem žuči u nepromenjenom obliku može doprineti eliminaciji doravirina, ali ne očekuje se da će taj put eliminacije biti značajan. Izlučivanje nepromenjenog leka putem urina je neznatno.

Lamivudin

Lamivudin se nakon oralne primene brzo resorbuje i produženo distribuira. Nakon višestrukih doza lamivudina od 300 mg primenjenih oralno jedanput na dan tokom 7 dana kod 60 zdravih ispitanika, C_{max} u stanju ravnoteže [C_{max,ss}] iznosio je 2,04 ± 0,54 mikrograma/mL [srednja vrednost ± standardno odstupanje] dok je 24-satna vrednost PIK u stanju ravnoteže [PIK_{24,ss}] iznosio 8,87 ± 1,83 mikrograma-sati/mL. Lamivudin se u maloj meri veže za proteine u plazmi. Približno 71% intravenski primenjene doze lamivudina pronalazi se u obliku nepromenjenog leka u mokraći. Metabolizam lamivudina je sporedni put eliminacije. Jedini poznati metabolit kod ljudi je transulfoksični metabolit [približno 5% oralne doze nakon 12 sati]. U većini ispitivanja pojedinačne doze sprovedenih kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom ili zdravih ispitanika kojima su se uzorci seruma uzimali tokom 24 sata nakon primene, izmerena srednja vrednost poluvremena eliminacije (t_{1/2}) kretala se između 5 i 7 sati. Ukupni klirens kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom iznosio je 398,5 ± 69,1 mL/min [srednja vrednost ± standardno odstupanje].

Tenofoviridzoproksil

Nakon oralne primene pojedinačne doze tenofoviridzoproksila od 245 mg natašte kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom, vrednost C_{max} je postignut za sat vremena. Vrednost C_{max} je iznosio 0,30 ± 0,09 mikrograma/mL, a vrednost PIK

2,29 ± 0,69 mikrograma·sati/mL. Bioraspoloživost tenofovira iz tenofoviridzoproksila nakon oralne primene iznosi približno 25%. Manje od 0,7% tenofovira vezuje se za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u rasponu od 0,01 do 25 mikrograma/mL. Približno 70-80% intravenski primenjene doze tenofovira pronalazi se u obliku nepromenjenog leka u mokraći unutar 72 sata od primene. Tenofovir se eliminiše kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije, uz bubrežni klirens od 243,5 ± 33,3 mL/min (srednja vrednost ± standardno odstupanje) kod odraslih osoba kojima je CrCl veći od 80 mL/min. Terminalni poluživot tenofovira nakon oralne primene iznosi približno 12-18 sati. U ispitivanjima *in vitro* utvrđeno je da ni tenofoviridzoproksil ni tenofovir nisu supstrati za enzime CYP450.

Oštećenje funkcije bubrega

Doravirin

Doravirin se u maloj meri izlučuje kroz bubrege. U ispitivanju u kojem se 8 ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega poredilo sa 8 ispitanika bez oštećenja funkcije bubrega izloženost doravirinu nakon primene pojedinačne doze bila je 31% veća kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je uključivala ispitanike kojima je klirens kreatinina (CrCl) bio između 17 i 317 mL/min, funkcija bubrega nije klinički značajno uticala na farmakokinetiku doravirina. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin se nije ispitivao kod pacijenata u završnom stadijumu bolesti bubrega niti kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 4.2).

Lamivudin

Ispitivanja lamivudina pokazuju da su koncentracije u plazmi (PIK) povećane kod pacijenata sa poremećajem rada bubrega, zbog smanjenog klirensa. S obzirom na podatke o lamivudinu ne preporučuje se primena leka Delstrigo kod pacijenata kod kojih je CrCl < 50 mL/min.

Tenofoviridzoproksil

Farmakokinetički parametri tenofovira određivali su se nakon primene pojedinačne doze tenofoviridzoproksila od 245 mg kod 40 odraslih ispitanika bez HIV infekcije koji su imali različite stepene oštećenja funkcije bubrega definisanog prema početnom klirensu kreatinina (očuvana funkcija bubrega: CrCl > 80 mL/min; blago oštećenje: CrCl=50-79 mL/min; umereno oštećenje: CrCl=30-49 mL/min; teško oštećenje: CrCl=10-29 mL/min). U poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom bubrega, srednja vrednost (% CV) izloženosti tenofoviru povećala se sa 2185 (12%) nanograma-sati/mL kod ispitanika kojima je CrCl iznosio > 80 mL/min na 3064 (30%) nanograma-sati/mL, 6009 (42%) nanograma-sati/mL i 15985 (45%) nanograma-sati/mL kod ispitanika sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika tenofovira nije se ispitivala kod odraslih ispitanika kojima je CrCl < 10 mL/min i koji nisu na hemodijalizi niti kod ispitanika u terminalnoj fazi bolesti bubrega lečenih peritonealnom dijalizom ili nekom drugom vrstom dijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Doravirin

Doravirin se primarno metaboliše i eliminiše putem jetre. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitivanju u kojem se 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (svrstanih u kategoriju „Child-Pugh stadijum B“ prvenstveno zbog povećanih rezultata za encefalopatiju i ascites) upoređivalo sa 8 ispitanika bez oštećenja funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Doravirin se nije ispitivao kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum C) (videti odeljak 4.2).

Lamivudin

Farmakokinetičke karakteristike lamivudina određivale su se kod ispitanika sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Smanjenje funkcije jetre nije uticalo na farmakokinetičke parametre. Nisu ustanovljene bezbednost i efikasnost lamivudina u prisustvu dekompenzovane bolesti jetre.

Tenofoviridzoproksil

Farmakokinetika tenofovira nakon doze tenofoviridzoproksila od 245 mg ispitivala se kod zdravih ispitanika sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofovira među ispitanicima sa oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Srednje vrednosti izloženosti doravirinu kod 54 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 35 kg lečenih doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/tenofoviridzoproksilom u ispitivanju IMPAACT 2014 (Protokol 027) bile su slične onima kod odraslih pacijenata. Nakon primene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila. Izloženosti lamivudinu i tenofoviru kod pedijatrijskih ispitanika nakon primene doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila bile su slične onima kod odraslih pacijenata nakon primene lamivudina i tenofoviridzoproksila (tabela 6).

Tabela 6: Farmakokinetika doravirina, lamivudina i tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 35 kg

Parametar*	Doravirin*	Lamivudin*	Tenofovir*
PIK0-24 (µg·h/mL)	16,4 [24]	11,3 [28]	2,55 [14]
C _{max} (µg/mL)	1,03 [16]	2,1 [24]	0,293 [37]
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 [42]	0,0663 [55]	0,0502 [9]
*Izražen kao geometrijska srednja vrednost (% CV: geometrijski koeficijent varijacije) *Iz populacione farmakokinetičke analize (n=54) *Iz intenzivne farmakokinetičke analize (n=10) Skraćenice: PIK=površina ispod krive koncentracija vreme; C _{max} =maksimalna koncentracija; C ₂₄ =koncentracija nakon 24 sata			

Starije osobe

Iako je u ispitivanje faze 1 i populacijsku farmakokinetičku analizu bio uključen ograničen broj ispitanika životnog doba od 65 ili stariji (n=36), nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina kod ispitanika starosti od najmanje 65 godina u poređenju sa onima mlađima od 65 godina. Farmakokinetika lamivudina i tenofovira nije se ocenjivala kod ispitanika starijih od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Po

Nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina, lamivudina i tenofovira između muškaraca i žena.

Rasa

Doravirin

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka o primeni doravirina u zdravih ispitanika i ispitanika sa HIV-1 infekcijom nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina s obzirom na rasu.

Lamivudin

Nema značajnih ni klinički značajnih razlika u farmakokinetici lamivudina s obzirom na rasu.

Tenofoviridzoproksil

Nije bilo dovoljno pripadnika drugih rasnih i etničkih grupa osim belaca da bi se odgovarajuće odredile moguće farmakokinetičke razlike između tih populacija nakon primene tenofoviridzoproksila.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivna toksičnost

Doravirin

Ispitivanja uticaja oralno primenjenog doravirina na reprodukciju sprovedena su na pacovima i kunićima pri koncentracijama izloženosti približno 9 puta (pacovi) i 8 puta (kunići) većima od onih koje se postižu kod ljudi kod primene preporučene doze za ljude, bez uticaja na embriofetalni razvoj (pacovi i kunići) ili prenatalni/postnatalni razvoj (pacovi). Ispitivanja sprovedena na skotnim ženjkama pacova i kunića pokazala su da se doravirin prenosi na plod kroz placentu i dostiže koncentracije u plazmi ploda koje iznose do 40% (kunići) odnosno 52% (pacovi) koncentracija zabeleženih kod skotnih ženki 20. dana gestacije.

Doravirin se nakon oralne primene izlučivao u mleko ženki pacova u laktaciji, a koncentracije u mleku bile su približno 1,5 puta veće od koncentracija u plazmi skotne ženke.

Lamivudin

Lamivudin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama, ali bilo je pokazatelja porasta stope rane smrti embriona kod kunića pri relativno maloj sistemskoj izloženosti, uporedivima sa onima koje se postižu kod ljudi. Sličan učinak nije zapažen kod pacova čak ni pri veoma povećanoj sistemskoj izloženosti.

Tenofoviridzoproksil

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazala uticaj na parenje, plodnost, skotnost ni fetalne parametre. Međutim, tenofoviridzoproksil smanjio je indeks vijabilnosti i telesnu masu mladunčadi u ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su bile toksične za skotnu ženku.

Kancerogeneza

Doravirin

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti oralno primenjenog doravirina na miševima i pacovima nisu pokazala dokaze kancerogenog potencijala pri procenjenim nivoima izloženosti do 6 puta (miševi) i 7 puta (pacovi) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primene preporučene doze za ljude.

Lamivudin

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti lamivudina na miševima i pacovima nisu pokazala dokaze kancerogenog potencijala pri procenjenoj izloženosti do 12 puta (miševi) odnosno 57 puta (pacovi) većima od onih koje se postižu u ljudi kod primene preporučene doze za ljude.

Tenofovirdizoproksil

Ispitivanja kancerogenosti nakon oralne primene sprovedena na pacovima i miševima pokazala su samo malu inciden-ciju duodenalnog tumora pri ekstremno velikim dozama kod miševa. Ti tumori verovatno nisu relevantni za ljude.

Mutageneza

Doravirin

Doravirin nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*.

Lamivudin

Lamivudin je bio mutagen u testu na ćelijama mišjeg limfoma L5178Y i klastogen u citogenetskom testu na kulturi humanih limfocita. Lamivudin nije bio mutagen u testu mikrobne mutagenosti, testu ćelijske transformacije *in vitro*, mikronukleusnom testu na pacovima, citogenetskom testu na koštanoj srži pacova, kao ni u testu neplanirane sinteze DNK u jetri pacova.

Tenofovirdizoproksil

Tenofovirdizoproksil bio je mutagen u testu na mišjem limfomu *in vitro*, a negativan u testu bakterijske mutagenosti (Amesov test) *in vitro*. U mišjem mikronukleusnom testu *in vivo* tenofovirdizoproksil je bio negativan kada je primenjen na mužjacima miševa.

Poremećaj plodnosti

Doravirin

Nije bilo uticaja na plodnost, sposobnost parenja ni rani razvoj embriona kada se doravirin primenjivao kod pacova u dozama pri kojima je postignuta izloženost do 7 puta veća od onih koje se postižu kod ljudi prilikom primene preporučene doze za ljude.

Lamivudin

Lamivudin nije uticao na plodnost mužjaka niti ženki pacova.

Tenofovirdizoproksil

Ispitivanja toksičnih uticaja na plodnost pacova i kunića nisu pokazala uticaj na parenje, plodnost, skotnost ni fetalne parametre.

Toksičnost ponovljenih doza

Doravirin

Primena doravirina u ispitivanjima toksičnosti na životinjama nije bila povezana sa toksičnošću.

Lamivudin

Primena velikih doza lamivudina u ispitivanjima toksičnosti na životinjama nije bila povezana sa toksičnošću nijednog važnog organa. Pri najvećim primenjenim dozama zapaženi su manji uticaji na pokazatelje funkcije jetre i bubrega, uz povremena smanjenja mase jetre. Zapaženi klinički značajni uticaji bili su smanjenje broja eritrocita i neutropenija.

Tenofovirdizoproksil

Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza sprovedenih na pacovima, psima i majmunima pri nivoima izloženosti većim ili jednakima kliničkim nivoima izloženosti koji bi mogli biti značajni za kliničku primenu uključivali su promene na bubrezima i kostima, kao i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostikovana je kao osteomalacija (kod majmuna) i smanjena mineralna gustina kostiju (kod pacova i pasa). Kod mladih odraslih pacova i pasa toksičnost za kosti nastupila je pri izloženosti ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se kod mladih zaraženih majmuna pri vrlo velikoj izloženosti nakon supkutane primene (izloženost ≥ 40 puta veća od one koja se postiže kod pacijenata). Nalazi dobijeni u ispitivanjima na pacovima i majmu-nima ukazali su na smanjenje resorpcije fosfata u crevima povezano sa primenom aktivne supstance, uz potencijalno sekundarno smanjenje BMD-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezero film tablete:

kroskarmeloza-natrijum [E468];
hipromelozaacetatsukcinat;
magnezijum-stearat [E470b];
celuloza, mikrokristalna [E460];
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni [E551];
natrijum-stearilfumarat.

Film (obloga) tablete:

karnauba vosak [E903];
hipromeloza [E464];
gvožđe (III)-oksid, žuti [E172];
laktoza, monohidrat;
titan-dioksid [E171];
triacetin [E1518].

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnoj, dobro zatvorenoj boci, radi zaštite od vlage. Ne uklanjati desikant iz boce. Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE), zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu, koja sadrži silikagel kao desikant. Boca sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02940-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.



Delstrigo™

lamivudin/tenofovir/doravirin

Samo za stručnu javnost.

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

Delstrigo® (lamivudin/tenofovir/doravirin), 300 mg/245 mg/100 mg, film tablete

Broj i datum rešenja: 515-01-02940-21-001 od 04.07.2022.

Datum revizije teksta Sažetka karakteristika leka: Maj, 2024.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.

Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400,

Beograd-Novi Beograd, Srbija

tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

RS-DOR-00038 | Pripremljeno u Srbiji, Jun, 2024.

Sva prava zadržana. Copyright ©2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.

**SAŽETAK
KARAKTERISTIKA
LEKA**

Pifeltro™
doravirin

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pifeltro®, 100 mg, film tablete
INN: doravirin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg doravirina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 222 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela, ovalna tableta, dimenzija 19,00 mm x 9,50 mm, koja sa jedne strane ima utisnut logo proizvođača i oznaku „700“, i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Pifeltro je u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima indikovano za lečenje odraslih osoba i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih i telesne mase od najmanje 35 kg sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez prethodnih ili trenutnih dokaza rezistencije na lekove iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg koja se uzima oralno jednom dnevno, sa hranom ili bez nje.

Prilagođavanje doze

Ako se lek Pifeltro primenjuje istovremeno sa rifabutinom, treba uzimati jednu tabletu leka Pifeltro od 100 mg dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati) (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena doravirina sa drugim umerenim induktorima CYP3A nije ispitivana, ali se očekuje smanjenje koncentracije doravirina. Ako se istovremena primena sa drugim umerenim induktorima CYP3A (npr. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tiordazin, nafcilin, modafinil, etiltelotristat) ne može izbeći, potrebno je uzimati jednu tabletu leka Pifeltro od 100 mg dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).

Propuštena doza

Ako je pacijent propustio dozu leka Pifeltro, a od propuštene doze je prošlo manje od 12 sati, treba je uzeti što je pre moguće i zatim nastaviti sa primenom prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, pacijent ne sme uzeti propuštenu dozu, nego treba uzeti sledeću predviđenu dozu prema uobičajenom rasporedu. Pacijent ne sme uzeti 2 doze odjednom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin nije ispitivan kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bubrežne bolesti ni kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu doravirina kod pacijenata sa blagim (Child-Pugh stepen A) ili umerenim (Child-Pugh stepen B) oštećenjem funkcije jetre. Doravirin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stepen C). Nije poznato hoće li se izloženost doravirinu povećati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga se preporučuje oprez kada se doravirin primenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Pifeltro kod dece mlađe od 12 godina ili telesne mase manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka..

Način primene

Lek Pifeltro se mora uzimati oralno, jednom dnevno, sa hranom ili bez nje, a tableta se mora progutati cela (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa lekovima koji su snažni induktori enzima citohroma P450 CYP3A je kontraindikovna jer se očekuju značajna smanjenja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti efikasnost leka Pifeltro (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ovi lekovi uključuju, između ostalih:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin, rifapentin
- kantarion (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakافتor

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od transmisije HIV1 polnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenosa u skladu sa nacionalnim smernicama.

Supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI i primena doravirina

Doravirin nije ispitivan kod pacijenata sa izostankom virološkog odgovora tokom prethodnih lečenja bilo kojom drugom antiretrovirusnom terapijom. Mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTI utvrđene tokom skrininga bile su deo kriterijuma za isključenje u ispitivanjima faze IIb/III. Nije utvrđena granična vrednost za smanjenje osetljivosti, uzrokovano različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI, koje bi bile povezane sa smanjenjem kliničke efikasnosti (videti odeljak 5.1). Nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi podržali primenu doravirina kod pacijenata inficiranih HIV-1, a kod kojih je dokazana rezistencija na NNRTI.

Primena sa induktorima CYP3A

Potreban je oprez pri propisivanju doravirina zajedno sa lekovima koji mogu smanjiti izloženost doravirinu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata lečenih kombinovanom antiretrovirusnom terapijom prijavljen je sindrom imunske reaktivacije. Tokom početne faze kombinovane antiretrovirusne terapije, kod pacijenata čiji imunski sistem odgovori na terapiju može se razviti inflamatorni odgovor na indolentne ili rezidualne oportunističke infekcije (kao što su infekcija izazvana *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ili tuberkuloza), što može zahtevati dalju procenu i lečenje.

U stanjima imunske reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest, autoimuni hepatitis, polimiozitis i *GuillainBarré*-ov sindrom); međutim, vreme do pojave je različito i ovi poremećaji se mogu javiti više meseci nakon uvođenja terapije.

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih lekova na doravirin

Budući da se doravirin primarno metaboliše putem CYP3A, očekuje se da će lekovi koji indukuju ili inhibiraju CYP3A uticati na klirens doravirina (videti odeljak 5.2). Doravirin se ne sme primenjivati istovremeno sa lekovima koji su snažni induktori enzima CYP3A jer se očekuju značajna smanjenja koncentracija doravirina u plazmi, koja mogu smanjiti efikasnost doravirina (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Istovremena primena sa umerenim induktorom CYP3A rifabutinom smanjila je koncentracije doravirina (videti Tabelu 1). Kada se doravirin istovremeno primenjuje sa rifabutinom, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dva puta dnevno (doze je potrebno uzeti u razmaku od približno 12 sati) (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena doravirina sa drugim umerenim induktorima CYP3A nije ispitivana, ali očekuju se smanjene koncentracije doravirina. Ako se istovremena primena sa drugim umerenim induktorima CYP3A (npr., dabrafenibom, lesinuradom, bosentanom, tiordazinom, nafcilinom, modafinilom, etiltelotristatom) ne može izbeći, potrebno je povećati dozu doravirina na 100 mg dva puta dnevno (doze je potrebno uzeti u razmaku od približno 12 sati) (videti odeljak 4.2). Istovremena primena doravirina i lekova koji su inhibitori CYP3A može povećati koncentracije doravirina u plazmi. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu kada se doravirin primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A.

Efekat doravirina na druge lekove

Nije verovatno da će doravirin u dozi od 100 mg jednom dnevno klinički značajno uticati na koncentracije lekova u plazmi čija resorpcija i/ili eliminacija zavise od transportnih proteina ili koji se metabolišu putem CYP enzima. Međutim, istovremena primena doravirina i CYP3A osetljivog supstrata midazolama smanjila je izloženost midazolamu za 18%, što ukazuje na to da bi doravirin mogao biti slab induktor CYP3A. Zbog toga je potreban oprez kada se doravirin primenjuje istovremeno sa lekovima koji su CYP3A osetljivi supstrati i koji uz to imaju i malu terapijsku širinu (npr. takrolimus i sirolimus).

Tabela interakcija

U Tabeli 1 navode se utvrđene i druge potencijalne interakcije između doravirina i drugih lekova, ali ona ne uključuje sve moguće interakcije (povećanje je označeno kao ↑, smanjenje kao ↓, a stanje bez promene kao ↔).

Tabela 1: Interakcije doravirina sa drugim lekovima

Lekovi prema terapijskim oblastima	Efekte na geometrijsku srednju vrednost intervala koncentracija leka (90% CI)*	Preporuka u vezi istovremene primene sa doravirinom
Lekovi koji smanjuju količinu želudačne kiseline		
antacid (aluminijum i magnezijum hidroksid u obliku oralne suspenzije) [20 mL SD, doravirin 100 mg SD]	↔ doravirin PIK 1,01 [0,92; 1,11] C_{max} 0,86 [0,74; 1,01] C_{24} 1,03 [0,94; 1,12]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
pantoprazol [40 mg QD, doravirin 100 mg SD]	↓ doravirin PIK 0,83 [0,76; 0,91] C_{max} 0,88 [0,76; 1,01] C_{24} 0,84 [0,77; 0,92]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
omeprazol	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima		
lizinopril	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ lizinopril	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antiandrogeni		
enzalutamid	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antibiotici		
nafcilin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Antikonvulzivi		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Istovremena primena je kontraindikovana.

Antidijabetici		
metformin [1000 mg SD, doravirin 100 mg QD]	↔ metformin PIK 0,94 [0,88; 1,00] C_{max} 0,94 [0,86; 1,03]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Antidijaroici		
etiltelotristat	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Lekovi za lečenje gihta i urikozurici		
lesinurad	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Antimikobakterijski lekovi		
pojedinačna doza rifampicina [600 mg SD, doravirin 100 mg SD]	↔ doravirin PIK 0,91 [0,78; 1,06] C_{max} 1,40 [1,21; 1,63] C_{24} 0,90 [0,80; 1,01]	Istovremena primena je kontraindikovana.
višestruke doze rifampicina [600 mg QD, doravirin 100 mg SD]	↓ doravirin PIK 0,12 [0,10; 0,15] C_{max} 0,43 [0,35; 0,52] C_{24} 0,03 [0,02; 0,04] [indukcija CYP3A]	Istovremena primena je kontraindikovana.
rifapentin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Istovremena primena je kontraindikovana.
rifabutin [300 mg QD, doravirin 100 mg SD]	↓ doravirin PIK 0,50 [0,45; 0,55] C_{max} 0,99 [0,85; 1,15] C_{24} 0,32 [0,28; 0,35] [indukcija CYP3A]	Ako se doravirin primenjuje istovremeno sa rifabutinom, dozu doravirina treba povećati na 100 mg dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Antineoplastici		
mitotan	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antipsihotici		
tiordazin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin [indukcija CYP3A]	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).

Azolni antimikotici		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin PIK 3,06 [2,85; 3,29] C _{max} 1,25 [1,05; 1,49] C ₂₄ 2,75 [2,54; 2,98] (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
flukonazol itronazol posakonazol vorikonazol	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A4)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Blokatori kalcijumovih kanala		
diltiazem verapamil	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Terapija za cističnu fibrozu		
lumakaftor	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antagonisti endotelinskih receptora		
bosentan	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Antiviroci za lečenje hepatitisa C		
elbasvir + grazoprevir (elbasvir 50 mg QD + grazoprevir 200 mg QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin PIK 1,56 [1,45; 1,68] C _{max} 1,41 [1,25; 1,58] C ₂₄ 1,61 [1,45; 1,79] (inhibicija CYP3A) ↔ elbasvir PIK 0,96 [0,90; 1,02] C _{max} 0,96 [0,91; 1,01] C ₂₄ 0,96 [0,89; 1,04] ↔ grazoprevir PIK 1,07 [0,94; 1,23] C _{max} 1,22 [1,01; 1,47] C ₂₄ 0,90 [0,83; 0,96]	Nije potrebno prilagođavati dozu.

ledipasvir + sofosbuvir (ledipasvir 90 mg SD + sofosbuvir 400 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin PIK 1,15 [1,07; 1,24] C _{max} 1,11 [0,97; 1,27] C ₂₄ 1,24 [1,13; 1,36] ↔ ledipasvir PIK 0,92 [0,80; 1,06] C _{max} 0,91 [0,80; 1,02] ↔ sofosbuvir PIK 1,04 [0,91; 1,18] C _{max} 0,89 [0,79; 1,00] ↔ GS331007 PIK 1,03 [0,98; 1,09] C _{max} 1,03 [0,97; 1,09]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir/velpatasvir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
daklatasvir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ombitasvir/ paritaprevir/ritona- vir i dasabuvir +/- ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A zbog ritonavira)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
dasabuvir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
glekaprevir, pibrentasvir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ribavirin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni preparati		
kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana.
Antiviroci za lečenje HIV infekcije		
Inhibitori fuzije i ulaska u ćeliju		
enfuvirtid	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Nije potrebno prilagođavati dozu.
maravirok	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ maravirok	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Inhibitori proteaze		
inhibitori proteaze pojačani rito- navirom` (atazanavir, darunavir, fosampre- navir, indinavir, lopinavir, sakvi- navir, tipranavir)	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ pojačani inhibitori proteaze	Nije potrebno prilagođavati dozu.
inhibitori proteaze pojačani kobi- cistatom (darunavir, atazanavir)	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ pojačani inhibitori proteaze	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori prenosa lanca integreaze		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin PIK 1,00 [0,89; 1,12] C_{max} 1,06 [0,88; 1,28] C_{24} 0,98 [0,88; 1,09] ↑ dolutegravir PIK 1,36 [1,15; 1,62] C_{max} 1,43 [1,20; 1,71] C_{24} 1,27 [1,06; 1,53] (inhibicija proteina rezistencije karcinoma dojke, BCRPa [engl. <i>breast cancer resistance protein</i>])	Nije potrebno prilagođavati dozu.
raltegravir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
elvitegravir pojačan rito- navirom`	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ elvitegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
elvitegravir pojačan kobicistatom	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A) ↔ elvitegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovidizoprosil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 0,95 [0,80; 1,12] C_{max} 0,80 [0,64; 1,01] C_{24} 0,94 [0,78; 1,12]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lamivudin + tenofovidizoprosil (lamivudin 300 mg SD + tenofo- vidizoprosil 245 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin PIK 0,96 [0,87; 1,06] C_{max} 0,97 [0,88; 1,07] C_{24} 0,94 [0,83; 1,06] ↔ lamivudin PIK 0,94 [0,88; 1,00] C_{max} 0,92 [0,81; 1,05] ↔ tenofovir PIK 1,11 [0,97; 1,28] C_{max} 1,17 [0,96; 1,42]	Nije potrebno prilagođavati dozu.

abakavir	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ abakavir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
emtricitabin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
tenofovirafenamid	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↔ tenofovirafenamid	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Imunosupresivi		
takrolimus sirolimus	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (indukcija CYP3A)	Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u krvi jer će možda biti potrebno prilagoditi doze tih lekova.
Inhibitori kinaze		
dabrafenib	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Opioidni analgetici		
metadon individualna doza od 20 200 mg QD, doravirin 100 mg QD	↓ doravirin PIK 0,74 [0,61; 0,90] C_{max} 0,76 [0,63; 0,91] C_{24} 0,80 [0,63; 1,03] ↔ Rmetadon PIK 0,95 [0,90; 1,01] C_{max} 0,98 [0,93; 1,03] C_{24} 0,95 [0,88; 1,03] ↔ Smetadon PIK 0,98 [0,90; 1,06] C_{max} 0,97 [0,91; 1,04] C_{24} 0,97 [0,86; 1,10]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
buprenorfin nalokson	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol 0,03 mg/levono- gestrel 0,15 mg SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinilestradiol PIK 0,98 [0,94; 1,03] C_{max} 0,83 [0,80; 0,87] ↑ levonorgestrel PIK 1,21 [1,14; 1,28] C_{max} 0,96 [0,88; 1,05]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
norgestim/etinilestradiol	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ norgestim/etinilestradiol	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Farmakokinetički pojačivači		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin PIK 3,54 [3,04; 4,11] C _{max} 1,31 [1,17; 1,46] C ₂₄ 2,91 [2,33; 3,62] (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
kobicistat	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↑ doravirin (inhibicija CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Psihostimulansi		
modafinil	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↓ doravirin (indukcija CYP3A)	Potrebno je izbjegavati istovremenu primenu. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba uzimati jednu tabletu doravirina dva puta dnevno (u razmaku od približno 12 sati).
Sedativi/hipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam PIK 0,82 [0,70; 0,97] C _{max} 1,02 [0,81; 1,28]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Statini		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin PIK 0,98 [0,90; 1,06] C _{max} 0,67 [0,52; 0,85]	Nije potrebno prilagođavati dozu.
rosuvastatin simvastatin	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Nije potrebno prilagođavati dozu.
↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = nema promene CI (engl. <i>Confidence Interval</i>) = interval pouzdanosti; SD = pojedinačna doza; QD = doziranje jednom dnevno; BID = doziranje dva puta dnevno *PIK ₀₋₂₄ za jednokratnu dozu, PIK ₀₋₂₄ za primenu jednom dnevno †Interakcija je ispitivana samo uz ritonavir.		

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka ili su podaci o primeni doravirina kod trudnica ograničeni.

Registar trudnica koje su tokom trudnoće lečene antiretrovirusnim lekovima

Radi praćenja ishoda trudnoće kod majke i fetusa kod pacijentkinja koje su tokom trudnoće bile izložene antiretrovirusnim lekovima, uspostavljen je Registar trudnica koje su tokom trudnoće lečene antiretrovirusnim lekovima. Pozivaju se lekari da takve pacijentkinje prijave u registar.

Ispitivanja doravirina kod životinja ne ukazuju na direktan ili indirektan štetni efekat na reprodukciju (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, poželjno je izbjegavati primenu doravirina u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se doravirin izlučuje u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjem na životinjama pokazuju da se doravirin izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3).

Preporučuje se da žene koje žive sa HIV-om ne doje svoju odojčad kako bi se izbeglo prenošenje HIV-a.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju doravirina na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte doravirina na plodnost pri koncentracijama izloženosti većim od onih koje se postižu kod ljudi kod primene preporučene kliničke doze (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Pifeltro ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba obavestiti o tome da su tokom terapije doravirinom prijavljeni zamor, vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8). O tome je potrebno voditi računa kada se ocenjuje sposobnost pacijenta za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 3 sa doravirinom plus 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su mučnina (4%) i glavobolja (3%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja faze 3 sa doravirinom plus 2 NRTI-ja (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT i DRIVE AHEAD) navedene su u nastavku prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost se definiše kao veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100) ili retko (≥ 1/10000 do < 1/1000).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija povezanih sa doravirinom primenjenim u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima

Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Retko	pustularni osip
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	hipofosfatemija
Retko	hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	neuobičajeni snovi, nesanica ¹
Povremeno	noćna mora, depresija ² , anksioznost ³ , razdražljivost, stanje konfuzije, suicidalne misli
Retko	agresivnost, halucinacija, poremećaj prilagođavanja, promena raspoloženja, somnambulizam
Poremećaji nervnog sistema	
Često	glavobolja, vrtoglavica, somnolencija
Povremeno	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, parestezija, hipertoniya, loš kvalitet sna
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko	dispneja, hipertrofija krajnika
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	mučnina, dijareja, flatulencija, bol u abdomenu ⁴ , povraćanje
Povremeno	konstipacija, nelagodnost u abdomenu ⁵ , distenzija abdomena, dispepsija, mekana stolica ⁶ , poremećaj gastrointestinalnog motiliteta ⁷
Retko	rektalni tenezmus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	osip ⁸
Povremeno	pruritus
Retko	alergijski dermatitis, rozacea
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	mialgija, artralgiya
Retko	bol u kostima i mišićima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Retko	akutna bubrežna insuficijencija, poremećaj bubrega, mokraćni kamen, nefrolitijaza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	zamor
Povremeno	astenija, malaksalost
Retko	bol u grudnom košu, jeza, bol, žeđ
Ispitivanja	
Često	povećane vrednosti alanin aminotransferaze ⁹
Povremeno	povećane vrednosti lipaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti amilaze, smanjene vrednosti hemoglobina
Retko	povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi
¹ nesanica uključuje: nesanicu, početnu nesanicu i poremećaj spavanja ² depresija uključuje: depresiju, depresivno raspoloženje, veliki depresivni poremećaj i perzistirajući depresivni poremećaj ³ anksioznost uključuje: anksioznost i generalizovani anksiozni poremećaj ⁴ bol u abdomenu uključuje: bol u abdomenu i bol u gornjem delu abdomena ⁵ nelagodnost u abdomenu uključuje: nelagodnost u abdomenu i nelagodnost u epigastrijumu ⁶ mekana stolica uključuje: mekanu stolicu i izmenjenu stolicu ⁷ poremećaj gastrointestinalnog motiliteta uključuje: poremećaj gastrointestinalnog motiliteta i učestala pražnjenja creva ⁸ osip uključuje: osip, makularni osip, eritemski osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip i urtikariju ⁹ povećane vrednosti alanin aminotransferaze uključuju: povećane vrednosti alanin aminotransferaze i hepatocelularno oštećenje	

Sindrom imunološke reaktivacije

Kod pacijenata zaraženih HIV-om sa teškom imunodeficiencijom u vreme započinjanja lečenja kombinovanom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Combination antiretroviral therapy*, CART) može nastati zapaljenska reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) takođe je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vreme do nastanka je jako varijabilno, pa ovi događaji mogu nastati više meseci nakon početka lečenja (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost doravirina kao jedne od komponenti doravirina/lamivudina/tenofoviridizoproksila procenjena je tokom 48 nedelja u okviru otvorenog ispitivanja (IMPAACT 2014 (Protokol 027)), sprovedenog kod 45 pedijatrijskih ispitanika sa HIV-1 infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina koji su postigli virološku supresiju ili koji nisu prethodno lečeni. Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom kod odraslih.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

vebsajt: www.alims.gov.rs

i-mejl: nezeliene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih informacija o mogućim akutnim simptomima i znakovima predoziranja doravirinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

ATC šifra: J05AG06

Mehanizam dejstva

Doravirin je piridinonski nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze HIV1 koji inhibira replikaciju HIV1 nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze HIV1 (RT). Doravirin ne inhibira humane ćelijske DNK polimeraze α i β ni mitohondrijsku DNK polimerazu γ .

Antivirusna aktivnost u kulturi ćelija

Doravirin je pokazao vrednost EC_{50} od 12,0 \pm 4,4 nanometara protiv laboratorijskih sojeva HIV1 divljeg tipa kada se ispitivao u prisutnosti 100%tnog normalnog humanog seruma uz primenu reporterskih ćelija MT4GFP. Doravirin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), uz vrednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 nanometara do 10,0 nanometara.

Antivirusna aktivnost u kombinaciji sa drugim antiroticima za lečenje HIV infekcije

Antivirusna aktivnost doravirina nije bila antagonistička kada se kombinovao sa NNRTI: delavirinom, efavirenzom, etravirinom, nevirapinom ili rilpivirinom; NRTI: abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofoviridizoproksilom ili zidovudinom; inhibitorima proteaze: darunavirom ili indinavirom; inhibitorom fuzije: enfuvirtidom; antagonistom koreceptora CCR5: maravirokom; ili inhibitorom prenosa lanca integraze: raltegravinom.

Rezistencija

U kulturi ćelija

Sojevi rezistentni na doravirin izdvojeni su u ćelijskoj kulturi, počevši od HIV1 divljeg tipa različitog porekla i podtipova kao i HIV1 rezistentnog na NNRTI. Zapažene supstitucije aminokiselina u reverznoj transkriptazi koje su se pojavile tokom lečenja uključivale su sledeće: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L i Y318F. U *in vitro* studiji nisu izdvojene uobičajene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na NNRTI (K103N, Y181C). Mutacija V106A (koja je dovela do promene od približno 19 puta u odnosu na početnu vrednost) javila se kao početna supstitucija kod virusa podtipa B, a mutacija V106A ili M kod virusa podtipa A i C. Nakon toga se uz supstituciju V106 javila i mutacija F227(L/C/V) ili L234I (dvostruke mutacije koje su dovele do promene > 100 puta u odnosu na početnu vrednost).

U kliničkim ispitivanjima

Prethodno nelečeni odrasli ispitanici

U ispitivanjima faze 3, DRIVEFORWARD i DRIVEAHEAD, uključeni su prethodno nelečeni pacijenti (n=747), a sledeće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI bile su deo kriterijuma za isključenje: 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.

U podgrupi u kojoj je sprovedena analiza rezistencije (ispitanici kojima je nivo HIV1 RNK bio veći od 400 kopija/mL u trenutku izostanka virološkog odgovora ili prevremenog povlačenja iz ispitivanja i za koje su postojali podaci o rezistenciji) zapažena je sledeća *de novo* rezistencija.

Tabela 3. Razvoj rezistencije do 96. nedelje u populaciji sa izostankom virološkog odgovora definisanog planom ispitivanja i populaciji koja se privremeno povukla iz ispitivanja

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR +NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Uspešno sprovedena genotipizacija, n	15	18	32	33
Genotipska rezistencija na DOR ili kontrola (DRV ili EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI osnovica	2**	0	6	5
samo M184I/V	2	0	4	4
samo K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI u grupi koja je primala doravirin (DOR): FTC/TDF (333) ili ABC/3TC (50); NRTI u grupi koja je primala darunavir pojačan ritonavinom (DRV+r): FTC/TDF (335) ili ABC/3TC (48)

**Ispitanici su primali FTC/TDF

ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir

Supstitucije u reverznoj transkriptazi povezane sa rezistencijom na doravirin koje su se pojavile tokom lečenja uključivale su jednu ili više sledećih supstitucija: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R i Y318Y/F.

Odrasli ispitanici kod kojih je postignuta virološka supresija

Ispitivanje DRIVE-SHIFT uključivalo je pacijente kod kojih je postignuta virološka supresija (N=670) i koji u anamnezi nemaju neuspješno lečenje (videti odeljak „Kliničko iskustvo“). Dokumentovana odsutnost genotipske rezistencije (pre uvođenja prve terapije) na doravirin, lamivudin i tenofovir bila je deo kriterijuma uključivanja za pacijente koji su prešli sa režima zasnovanog na inhibitoru proteaze ili inhibitoru integraze. Isključujuće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI bile su one prethodno navedene (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), uz izuzetak supstitucija u reverznoj transkriptazi K103N, G190A i Y181C (prihvaćene u ispitivanju DRIVE-SHIFT). Dokumentacija o genotipizaciji rezistencije pre lečenja nije bila potrebna za pacijente koji su prešli sa režima zasnovanog na NNRTI.

U kliničkom ispitivanju DRIVE-SHIFT, nijedan ispitanik nije razvio genotipsku niti fenotipsku rezistenciju na DOR, 3TC ili TDF uz terapiju DOR/3TC/TDF tokom početnih 48 nedelja (prelazak bez odlaganja, N=447) ili tokom 24 nedelje (odloženi prelazak, N=209). Jedan je ispitanik razvio mutaciju M184M/I u reverznoj transkriptazi i fenotipsku rezistenciju na 3TC i FTC tokom terapije početnim režimom. Ni kod jednog od 24 ispitanika (11 u grupi sa prelaskom bez odlaganja, 13 u grupi sa odloženim prelaskom) sa početnim mutacijama povezanim sa rezistencijom na NNRTI (K103N, G190A ili Y181C u reverznoj transkriptazi) nije došlo do izostanka virološkog odgovora do 48. nedelje ili u trenutku prekida terapije.

Pedijatrijski ispitanici

U kliničkom ispitivanju IMPAACT 2014 (Protokol 027), nijedan ispitanik koji je na početku ispitivanja postigao virološku supresiju nije ispunio kriterijume za analizu rezistencije. Razvoj rezistencije je procenjen kod jednog prethodno nelečenog ispitanika koji je ispunio protokolom definisane kriterijume za izostanak virološkog odgovora (definisan kao nivo HIV-1 RNK u plazmi \geq 200 kopija/mL na 2 uzastopna merenja) u 24. nedelji ili posle. Nije otkrivena pojava genotipske ili fenotipske rezistencije na doravirin.

Ukrštena rezistencija

Doravirin je ispitivan kod ograničenog broja pacijenata sa rezistencijom na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); svim pacijentima je nivo HIV1 RNK u 48. nedelji bio suprimiran na < 40 kopija/mL. Nije utvrđena granična vrednost za smanjenje osetljivosti, uzrokovana različitim supstitucijama koje dovode do rezistencije na NNRTI, a koja bi bila povezana sa smanjenjem kliničke efikasnosti.

Laboratorijski sojevi HIV1 koji nose uobičajene mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTI K103N, Y181C ili supstitucije K103N/Y181C u reverznoj transkriptazi pokazuju manje nego trostruko smanjenje osetljivosti na doravirin u odnosu na virus divljeg tipa kada su se ispitivali u prisutnosti 100%tnog normalnog humanog seruma. U ispitivanjima *in vitro* doravirin je u klinički relevantnim koncentracijama uspeo da suprimira sledeće supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI: K103N, Y181C i G190A.

Kako bi se utvrdila osetljivost na doravirin u prisutnosti 10%tnog fetalnog govedeg seruma, ispitivan je panel od 96 različitih kliničkih izolata koji su sadržali mutacije povezane sa rezistencijom na NNRTIje. Klinički izolati koji su sadržali supstituciju Y188L ili supstitucije V106 u kombinaciji sa mutacijama A98G, H221Y, P225H, F227C ili Y318F pokazivali su više od 100 puta smanjenu osetljivost na doravirin. Uz ostale utvrđene supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI zabeležena je promena za 5 – 10 puta (G190S [5,7 puta], K103N/P225H [7,9 puta], V108I/Y181C [6,9 puta], Y181V [5,1 put]). Klinički značaj smanjenja osetljivosti za 5 – 10 puta nije poznat.

Supstitucije povezane sa rezistencijom na doravirin koje se javljaju tokom terapije mogu dovesti do ukrštene rezistencije na efavirenz, rilpivirin, nevirapin i etravirin. Od 7 ispitanika kod kojih se razvila izražena rezistencija na doravirin u pivotalnim ispitivanjima, 6 ih je pokazalo fenotipsku rezistenciju na efavirenz i nevirapin, 3 na rilpivirin, dok su 2 ispitanika pokazala delimičnu rezistenciju na etravirin, što je utvrđeno testom *Monogram Phenosense*.

Kliničko iskustvo

Prethodno nelečeni odrasli ispitanici

Efikasnost doravirina zasniva se na analizama 96nedeljnih podataka iz dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slepa, aktivnim lekom kontrolisana ispitivanja faze 3 (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), sprovedena kod ispitanika sa HIV1 infekcijom koji prethodno nisu bili na terapiji antiretrovirusnim lekovima (n=1494). Videti odeljak „Rezistencija“ za supstitucije povezane sa rezistencijom na NNRTI koje su bile deo kriterijuma za isključenje.

U ispitivanju DRIVE-FORWARD randomizovano je 766 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina u dozi od 100 mg ili darunavira + ritonavira u dozi od 800 + 100 mg jednom dnevno, svaki u kombinaciji sa emtricitabinom/tenofoviridzoproksilom (FTC/TDF) ili abakavirom/lamivudinom (ABC/3TC), prema izboru ispitivača. Medijana uzrasta

ispitanika na početku ispitivanja iznosila je 33 godine (raspon: 18 – 69 godina), njih 86% imalo je broj CD4⁺ Tćelija veći od 200 ćelija/mm³; 84% bili su muškarci, 27% ispitanika nije bilo bele rase, 4% istovremeno je imalo infekciju virusom hepatitisa B i/ili C, 10% imalo je AIDS u anamnezi, 20% imalo je nivo HIV1 RNK veći od 100 000 kopija/mL, 13% ih je primalo ABC/3TC, a 87% FTC/TDF; te karakteristike su bile slične u obe terapijske grupe.

U ispitivanju DRIVEAHEAD randomizovano je 728 ispitanika, koji su primili najmanje 1 dozu doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila 100/300/245 mg [DOR/3TC/TDF] ili efavirenza/emtricitabina/tenofoviridzoproksila (EFV/FTC/TDF) jednom dnevno. Medijana uzrasta ispitanika na početku ispitivanja iznosila je 31 godinu (raspon: 18 – 70 godina), 85% bili su muškarci, 52% ispitanika nije bilo bele rase, 3% istovremeno je imalo infekciju virusom hepatitisa B ili C, 14% imalo je AIDS u anamnezi, 21% imalo je nivo HIV1 RNK veći od 100 000 kopija/mL, a 12% ih je imalo broj CD4⁺ Tćelija < 200 ćelija/mm³; ove karakteristike su bile slične između obe terapijske grupe.

Ishodi u 48. i 96. nedelji ispitivanja DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD prikazani su u Tabeli 4. Terapijski režimi zasnovani na doravirinu pokazali su konstantnu efikasnost kod svih demografskih i početnih prognostičkih faktora.

Tabela 4: Odgovor sa obzirom na efikasnost (<40 kopija/mL, pristup zasnovan na algoritmu za globalni snimak distribuiranog sistema, engl. *Snapshot approach*) u pivotalnim ispitivanjima

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. nedelja	83%	79%	84%	80%
Razlika [95 % CI]	4,2% [-1,4%, 9,7 %]		4,1% [-1,5 %, 9,7 %]	
96. nedelja*	72% [N=379]	64% [N=376]	76% [N=364]	73% [N=364]
Razlika [95 % CI]	7,6% [1,0%, 14,2%]		3,3% [-3,1%, 9,6%]	
Ishod u 48. nedelji (<40 kopija/mL) prema početnim faktorima				
HIV-1 RNK kopija/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%]
Broj CD4 ćelija, ćelija/mikrolitar				
≤ 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%]
Osnovna terapija NRTI				
TDF/FTC	276/316 [87%]	267/312 [86%]	NA	
ABC/3TC	43/48 [90%]	36/43 [84%]	NA	
Podtip virusa				
B	222/254 [87%]	219/255 [86%]	194/222 [87%]	199/226 [88%]
ne-B	97/110 [88%]	84/100 [84%]	109/122 [89%]	91/105 [87%]
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija od početka ispitivanja				
48. nedelja	193	186	198	188
96. nedelja	224	207	238	223

*Za 96. nedelju, određeni ispitanici kojima je nedostajao HIV-1 RNK bili su isključeni iz analize.

P007 bilo je ispitivanje faze 2b sprovedeno kod odraslih ispitanika sa HIV1 infekcijom koji prethodno nisu bili na terapiji antiretrovirusnim lekovima (n=340).

U prvom delu ispitivanja (*Part I*) ispitanici su bili randomizovani za primanje jedne od 4 doze doravirina ili EFVa, oba u kombinaciji sa FCom/TDFom. Nakon 24. nedelje svi ispitanici randomizovani za primanje doravirina prešli su na lečenje doravirinom u dozi od 100 mg (ili su nastavili lečenje tom dozom). U drugom delu ispitivanja (*Part II*) su dodatni ispitanici randomizovani za primanje doravirina u dozi od 100 mg ili EFVa, oba u kombinaciji sa FCom/TDFom. U oba su se dela ispitivanja doravirin i EFV primenjivali kao slepa terapija, dok se kombinacija FTC/TDF primenjivala otvoreno.

Tabela 5: Odgovor s obzirom na efikasnost u 24. nedelji (Pristup zasnovan na algoritmu za globalni snimak distribuiranog sistema, engl. *Snapshot approach*)

	Doravirin 25 mg (N=40) n (%)	Doravirin 50 mg (N=43) n (%)	Doravirin 100 mg (N=42) n (%)	Doravirin 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
HIV1 RNK < 40 kopija/mL	32 [80]	32 [74]	30 [71]	33 [80]	27 [64]
Razlike između terapija` [95% CI]`	16 [4; 34]	10 [10; 29]	6,6 [13; 26]	16 [3; 34]	
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija od početka ispitivanja [ćelije/mm³]	154	113	134	141	121
<p>*Pozitivna vrednost u korist doravirina u odnosu na efavirenz. **Intervali pouzdanosti od 95% [95% CI] izračunati su <i>Miettinen</i>-ovom i <i>Nurminen</i>-ovom metodom, uz tegove proporcionalne veličini svakog stratuma (HBV1 RNK pri skriningu > 100 000 kopija/mL ili ≤ 100 000 kopija/mL) ***Pristup za postupanje sa podacima koji nedostaju: Pristup utemeljen na opaženom neuspehu lečenja (OF). Kod ispitanika koji su prekinuli dodeljenu terapiju zbog nedostatka efikasnosti prenosio se početni broj CD4 ćelija. Napomena: I doravirin i efavirenz primenjivali su se sa emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom (FTC/TDF).</p>					

Odrasli ispitanici kod kojih je postignuta virološka supresija

Efikasnost prelaska na DOR/3TC/TDF sa početnog režima koji se sastojao od dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze u kombinaciji sa inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirovom ili kobicistatom ili elvitegravirovom pojačanim kobicistatom, ili od NNRTI, procenjena je u randomizovanom ispitivanju otvorenog tipa (DRIVE-SHIFT) kod odraslih ispitanika zaraženih HIV-om kod kojih je postignuta virološka supresija. Virološka supresija (HIV-1 RNK < 40 kopija/mL) je morala biti postignuta početnim režimom kod ispitanika tokom najmanje 6 meseci pre ulaska u ispitivanje, pri čemu u anamnezi nije zabeležen izostanak virološkog odgovora, uz dokumentovanu odsutnost supstitucija u reverznoj transkriptazi koje donose rezistenciju na doravirin, lamivudin ili tenofovir (videti odeljak „Rezistencija“). Ispitanici su bili randomizovani ili na prelazak na DOR/3TC/TDF na početku [N=447, grupa sa prelaskom bez odlaganja, engl. *Immediate Switch Group* (ISG)] ili su ostali pri svom početnom režimu do 24. nedelje, nakon čega su prešli na DOR/3TC/TDF [N=223, grupa sa odloženim prelaskom, engl. *Delayed Switch Group* (DSG)]. Na početku ispitivanja medijana uzrasta ispitanika bila je 43 godine, 16% bile su žene, a 24% ispitanika nije bilo bele rase.

U ispitivanju DRIVE-SHIFT, prelazak na DOR/3TC/TDF bez odlaganja pokazao se neinferiornim u 48. nedelji u poređenju sa nastavkom početnog režima u 24. nedelji, što je procenjeno prema odnosu ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL. Rezultati lečenja prikazani su u Tabeli 6. Prilikom upoređivanja u 24. nedelji ispitivanja, primećeni su dosledni rezultati u obe terapijske grupe.

Tabela 6: Odgovor s obzirom na efikasnost (pristup zasnovan na algoritmu za globalni snimak distribuiranog sistema, engl. *Snapshot approach*) u ispitivanju DRIVE-SHIFT.

Ishod	DOR/3TC/TDF doziranje jednom dnevno ISG 48. nedelja N=447	Početni režim DSG 24. nedelja N=223
	HIV-1 RNK < 40 kopija/mL	90%
ISG-DSG, razlika [95 % CI]*	-3,6% [-8,0%; 0,9%]	
Odnos (%) ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL prema primljenom početnom režimu		
Inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom ili kobicistatom	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Elvitegravir pojačan kobicistatom	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
Odnos (%) ispitanika sa HIV-1 RNK < 40 kopija/mL prema broju CD4⁺ T-ćelija od početka ispitivanja [broj ćelija/mm³]		
< 200 ćelija/mm ³	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 ćelija/mm ³	384/426 (90%)	202/216 (94%)
HIV-1 RNK ≥ 40 kopija/mL	3%	4%

Bez viroloških podataka u okviru vremena ispitivanja	8%	3%
Prekid ispitivanja zbog neželjenog događaja ili smrtnog ishoda [†]	3%	0
Prekid ispitivanja zbog drugih uzroka [§]	4%	3%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitanik primenjen u ispitivanju	0	0
<p>*Interval pouzdanosti od 95% [95% CI] za razliku u lečenju izračunat je korišćenjem <i>Mantel-Haenszel</i> metode prilagođene stratumu. †Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje pre 48. nedelje za ISG ili pre 24. nedelje za DSG zbog nedostatka ili gubitka efikasnosti i ispitanike koji su imali HIV-1 RNK ≥ 40 kopija/mL u 48. nedelji za ISG okvir i u 24. nedelji za DSG okvir. ‡Uključuje ispitanike koji su prekinuli ispitivanje zbog neželjenog događaja (engl. <i>Adverse event</i>, AE) ili smrtnog ishoda, ako je ovakav ishod rezultirao nedostatkom viroloških podataka o lečenju u određenom vremenskom okviru. §Drugi uzroci uključuju: gubitak praćenja, neusklađenost sa lekom u ispitivanju, odluku lekara, odstupanje od protokola, povlačenje ispitanika. Početni režim = inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom ili kobicistatom (posebno atazanavir, darunavir ili lopinavir), ili elvitegravir pojačan kobicistatom, ili NNRTI (posebno efavirenz, nevirapin ili rilpivirin), svaki primenjen sa dva NRTI.</p>		

Prekid terapije zbog neželjenih efekata

U analizi objedinjenih podataka iz dva ispitivanja sprovedena kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji (P007 i DRIVEHEAD), zabeležen je manji udeo ispitanika koji su prekinuli lečenje zbog razvoja neželjenih efekata do 48. nedelje u objedinjenim grupama na terapiji doravirinom (100 mg) [2,8%] u poređenju sa kombinovanim grupama na terapiji EFVom [6,1%] (razlika između terapija: 3,4%; pvrednost: 0,012).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost doravirina je procenjena u kombinaciji sa lamivudinom i tenofoviridizoproksilom (DOR/3TC/TDF) u otvorenom ispitivanju sa jednom grupom kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV-1 infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Na početku ispitivanja, medijana starosti ispitanika bila je 15 godina (raspon: 12-17 godina), 58% su bile žene, 78% su bili Azijati, a 22% su bili crnci, a medijana broja CD4⁺ T ćelija je iznosila 713 ćelija/mm³ [opseg: 84 – 1397]. Nakon prelaska na DOR/3TC/TDF, 95% [41/43] ispitanika koji su postigli virološku supresiju održalo je supresiju (HIV-1 RNK < 50 kopija/mL) u 24. nedelji, a 93% [40/43] je održalo supresiju (HIV-1 RNK < 50 kopija/mL) u 48. nedelji.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja doravirina u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju infekcije virusom humane imunodeficiencije 1 (HIV-1). Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika doravirina ispitivana je kod zdravih ispitanika i ispitanika sa HIV1 infekcijom. Farmakokinetika doravirina slična je kod zdravih ispitanika i onih sa HIV1 infekcijom. Stanje dinamičke ravnoteže obično se postiglo do 2. dana primene jednom dnevno, uz odnos akumulacije od 1,2 do 1,4 za PIK_{0-24} , C_{max} i C_{24} . U nastavku se navode podaci zasnovani na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi farmakokinetike doravirina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene doze od 100 mg jednom dnevno kod ispitanika sa HIV1 infekcijom.

Parametar GM [% CV]	PIK_{0-24} µg·h/mL	C_{max} µg/mL	C_{24} µg/mL
Doravirin 100 mg jednom dnevno	16,1 [29]	0,962 [19]	0,396 [63]
GM (engl. <i>geometric mean</i>): geometrijska srednja vrednost, % CV (engl. <i>geometric coefficient of variation</i>): geometrijski koeficijent varijacije			

Maksimalne koncentracije u plazmi nakon peroralne primene postižu se 2 sata nakon primene. Procenjena apsolutna bioraspoloživost doravirina iznosi približno 64% za tabletu od 100 mg.

Uticaj hrane na resorpciju nakon peroralne primene

Primena jedne tablete doravirina uz obrok sa velikim sadržajem masti kod zdravih ispitanika povećala je PIK i C_{24} doravirina za 16% odnosno 36%, dok na C_{max} nije značajno uticala.

Distribucija

Na osnovu primene intravenske mikrodoze utvrđeno je da volumen distribucije doravirina iznosi 60,5 L. Vezivanje doravirina za proteine u plazmi iznosi približno 76%.

Biotransformacija

Prema podacima *in vitro*, doravirin se primarno metaboliše putem enzima CYP3A.

Eliminacija

Doravirin ima poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 15 sati. Doravirin se primarno eliminiše oksidativnim metabolizmom posredovanim CYP3A4. Izlučivanje leka putem žuči u nepromenjenom obliku može doprineti eliminaciji doravirina, ali se ne očekuje da će taj put eliminacije biti značajan. Izlučivanje nepromenjenog leka putem urina je neznatno.

Oštećenje funkcije bubrega

Doravirin se u maloj meri izlučuje putem bubrega. U ispitivanju u kojem se 8 ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega upoređivalo sa 8 ispitanika bez oštećenja funkcije bubrega izloženost doravirinu nakon primene jedne doze bila je 31% veća kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je uključivala ispitanike kojima je klirens kreatinina (CrCl) bio između 17 i 317 mL/min, funkcija bubrega nije klinički značajno uticala na farmakokinetiku doravirina. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Doravirin nije ispitivan kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti ni kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Doravirin se primarno metaboliše i eliminiše putem jetre. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina u ispitivanju u kojem se 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (svrstanih u kategoriju „ChildPugh stepen B“ prvenstveno zbog povećanih rezultata za encefalopatiju i ascites) upoređivalo sa 8 ispitanika bez oštećenja funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Doravirin nije ispitivan kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (ChildPugh stepen C) (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Srednje vrednosti izloženosti doravirinu kod 54 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 35 kg lečenih doravirinom ili doravirinom/lamivudinom/tenofoviridzoproksilom u ispitivanju IMPAAT 2014 (Protokol 027) bile su slične onima kod odraslih pacijenata. nakon primene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila (tabela 7).

Tabela 7: Farmakokinetika doravirina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene doravirina ili doravirina/lamivudina/tenofoviridzoproksila kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV infekcijom uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 35 kg

Parametar*	Doravirin*
PIK0-24 (µg·h/mL)	16,4 [24]
C _{max} (µg/mL)	1,03 [16]
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 [42]
*Izražen kao geometrijska srednja vrednost (% CV: geometrijski koeficijent varijacije) *Iz populacione farmakokinetičke analize (n=54) Skrtačnice: PIK=površina ispod krive koncentracija vreme; C _{max} =maksimalna koncentracija; C ₂₄ =koncentracija nakon 24 sata	

Stariji pacijenti

Iako je u ispitivanje faze 1 i populacijsku farmakokinetičku analizu bio uključen ograničen broj ispitanika uzrasta od 65 ili više godina (n=36), nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina kod ispitanika uzrasta od najmanje 65 godina u poređenju sa onim mladim od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pol

Nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina između muškaraca i žena.

Rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka o primeni doravirina kod zdravih ispitanika i ispitanika sa HIV1 infekcijom nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici doravirina s obzirom na rasu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja efekta peroralno primenjenog doravirina na reprodukciju sprovedena su na pacovima i kunićima pri stepenima izloženosti približno 9 puta (pacovi) i 8 puta (kunići) većim od onih koje se postižu kod ljudi kod primene preporučene doze za ljude, bez učinaka na embriofetalni razvoj (pacovi i kunići) ili prenatalni/postnatalni razvoj (pacovi). Ispitivanja sprovedena na skotnim ženama pacova i kunićima pokazala su da se doravirin prenosi na plod kroz posteljicu i postižu koncentracije u plazmi ploda koje iznose do 40% (kunići) odnosno 52% (pacovi) koncentracija zabeleženih kod skotnih ženki 20. dana gestacije.

Doravirin se nakon oralne primene izlučivao u mleko ženki pacova u laktaciji, a koncentracije u mleku bile su približno 1,5 puta veće od koncentracija u plazmi skotne ženke.

Karcinogeneza

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti oralno primenjenog doravirina kod miševa i pacova nisu pokazala dokaze karcinogenog potencijala pri procenjenoj izloženosti do 6 puta (miševi) i 7 puta (pacovi) većoj od one koja se postiže kod ljudi kod primene preporučene doze za ljude.

Mutageneza

Doravirin nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo efekata na plodnost, sposobnost parenja ni na rani razvoj embriona kada se doravirin primenjivao na pacovima u dozama pri kojima je postignuta izloženost do 7 puta veća od one koja se postiže kod ljudi prilikom primene preporučene doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

kroskarmeloza-natrijum [E468]
hipromelozaacetatsukcinat
laktoza, monohidrat
magnezijum-stearat [E470b]
celuloza, mikrokristalna [E460]
silicijum-dioksid koloidni, bezvodni [E551]

Film obloga tablete:

karnauba vosak [E903]
hipromeloza [E464]
laktoza, monohidrat
titan-dioksid [E171]
triacetin [E1518]

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 30 meseci.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja boce: lek iskoristiti u roku od 35 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnoj boci, a bocu čuvati dobro zatvorenu radi zaštite od vlage. Ne uklanjati desikant iz boce. Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja boce videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i silika-gelom kao sredstvom za sušenje (desikant) u kojoj se nalazi 30 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu (30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O., Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02873-21-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.



Pifeltro™

doravirin

Samo za stručnu javnost.

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

Pifeltro® (doravirin), 100 mg, film tablete

Broj i datum rešenja: 515-01-02873-21-002 od 13.05.2022.

Datum revizije teksta Sažetka karakteristika leka: Maj, 2024.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.

Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400,

Beograd-Novi Beograd, Srbija

tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

RS-DOV-00013 | Pripremljeno u Srbiji, Jun, 2024.

Sva prava zadržana. Copyright ©2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.