

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg dorawiryny, 300 mg lamiwudyny oraz 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru, co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 8,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółta, owalna tabletki o wymiarach 21,59 mm x 11,30 mm z wytłoczonym logotypem spółki i liczbą 776 po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Delstrigo jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV-1, u których nie stwierdzono ani w przeszłości, ani obecnie cech oporności wirusa na produkty lecznicze z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), lamiwudynę lub tenofowir (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Delstrigo jest także wskazany do stosowania w leczeniu młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 35 kg zakażonych wirusem HIV-1, u której nie stwierdzono ani w przeszłości, ani obecnie cech oporności wirusa na produkty lecznicze z grupy NNRTI, lamiwudynę lub tenofowir, oraz u której wystąpiły objawy toksyczności uniemożliwiające zastosowanie innych schematów leczenia, nie zawierających dizoproksylu tenofowiru (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Delstrigo to jedna 100/300/245 mg tabletki przyjmowana doustnie raz na dobę podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

### *Modyfikacja dawki*

Jeśli produkt leczniczy Delstrigo jest podawany jednocześnie z ryfabutyną, należy zwiększyć dawkę dorawiryny do 100 mg dwa razy na dobę. W tym celu należy dodać jedną tabletkę 100 mg dorawiryny (jako pojedynczy produkt) przyjmowaną w odstępie około 12 godzin po przyjęciu dawki produktu leczniczego Delstrigo (patrz punkt 4.5).

Nie oceniono podawania dorawiryny jednocześnie z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A, ale oczekuje się zmniejszenia stężenia dorawiryny. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. dabrafenibem, lezynuradem, bozentanem, tiorydazyną, nafcyliną, modafinilem, telotristatem etylu), należy przyjmować jedną tabletkę 100 mg dorawiryny na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki produktu leczniczego Delstrigo (patrz punkt 4.5).

### *Pominięcie dawki*

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Delstrigo w ciągu 12 godzin od momentu, w którym zazwyczaj jest przyjmowana, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy Delstrigo i powrócić do ustalonego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Delstrigo i upłynie ponad 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, a następną dawkę powinien przyjąć o zwykłej wyznaczonej porze. Pacjent nie powinien przyjmować 2 dawek w tym samym czasie.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane dotyczące stosowania dorawiryny, lamiwudyny oraz dizoproksylu tenofowiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma dowodów wskazujących na to, że u pacjentów w podeszłym wieku wymagana jest inna dawka niż u młodszych dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2). Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w tej grupie wiekowej ze względu na zaburzenia związane z wiekiem, np. pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Delstrigo u osób dorosłych z szacunkowym klirensiem kreatyniny (ang. CrCl, creatinine clearance)  $\geq 50$  ml/min.

U pacjentów z szacunkowym CrCl  $< 50$  ml/min nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Delstrigo (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jeśli szacunkowy CrCl zmniejszy się do wartości poniżej 50 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Delstrigo (patrz punkt 4.4). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagają dostosowania odstępu czasu pomiędzy dawkami lamiwudyny i dizoproksylu tenofowiru, co nie jest możliwe podczas stosowania tabletki złożonej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi (stopnia A według klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopnia B według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru. Dorawiryny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh). Nie wiadomo, czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dochodzi do zwiększenia ekspozycji na dorawirynę. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas podawania dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Delstrigo u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 35 kg.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Delstrigo musi być przyjmowany doustnie raz na dobę podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połykać w całości (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na przewidywane znaczące obniżenie stężenia dorawiryny w osoczu, które może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego Delstrigo jednoczesne podawanie produktu leczniczego Delstrigo z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami enzymów cytochromu P450 CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 i 4.5). Do tych produktów leczniczych zalicza się między innymi, ale nie wyłącznie:

- karbamazepinę, okskarbazepinę, fenobarbital, fenytoinę
- ryfampicynę, ryfapentynę
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Podstawienia związane z NNRTI a stosowanie dorawiryny

Nie oceniono stosowania dorawiryny u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem wirusologicznym po zastosowaniu jakiegokolwiek innego leczenia przeciwretrowirusowego. Mutacje związane z NNRTI wykryte w badaniach przesiewowych stanowiły jedno z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniach Fazy 2b/3. Nie określono punktu krytycznego procesu zmniejszenia wrażliwości w wyniku różnych podstawień indukowanych przez NNRTI związanego ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (patrz punkt 5.1). Ilość danych klinicznych jest niewystarczająca do potwierdzenia zasadności stosowania dorawiryny u pacjentów zakażonych HIV-1 z cechami oporności na leki należące do grupy NNRTI.

#### Nagłe zaostrzenie zapalenia wątroby typu B o ciężkim przebiegu u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz HBV

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwretrowirusowego u wszystkich pacjentów z zakażeniem HIV-1 należy wykonać badania pod kątem występowania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV-1 i HBV, którzy zaprzestali leczenia lamiwudyną lub dizoproksylem tenofowiru, dwiema substancjami czynnymi produktu leczniczego Delstrigo, obserwowano przypadki nagłego zaostrzenia ciężkich objawów zapalenia wątroby typu B (takich jak dekompensacja lub niewydolność wątroby). Pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV-1 i HBV należy ściśle monitorować pod kątem objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych przez co najmniej kilka miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Delstrigo. W stosownych przypadkach może być konieczne rozpoczęcie leczenia zapalenia wątroby typu B, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby, ponieważ występujące po zaprzestaniu leczenia nasilenie zapalenia wątroby może prowadzić do dekompensacji wątroby i niewydolności wątroby.

#### Wystąpienie nowych objawów lub nasilenie się objawów zaburzenia czynności nerek

Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru, substancji czynnej produktu leczniczego Delstrigo zgłoszono występowanie zaburzeń czynności nerek, w tym przypadki ostrej niewydolności nerek oraz zespołu Fanconiego (uszkodzenie cewek nerkowych z ciężką hipofosfatemią).

Należy unikać podawania produktu leczniczego Delstrigo jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (np. stosowania dużych dawek bądź wielokrotnych podań produktów leczniczych zawierających niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]) (patrz punkt 4.5). Po rozpoczęciu stosowania NLPZ w dużych lub wielokrotnych dawkach zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów zakażonych wirusem HIV z czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek, których stan wydawał się stabilny podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru. Niektórzy pacjenci wymagali hospitalizacji i terapii nerkozastępczej. Jeżeli to konieczne, u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych dla NLPZ.

U pacjentów z ryzykiem zaburzeń funkcji nerek, wystąpienie takich objawów, jak utrzymujący się bądź nasilający się ból kości, ból kończyn, złamania kości i (lub) ból mięśni bądź osłabienie mięśni, może świadczyć o zaburzeniach czynności kanalika bliższego nerki i wymagać niezwłocznej oceny czynności nerek.

U wszystkich pacjentów zaleca się oznaczenie szacunkowego CrCl przed rozpoczęciem leczenia, a w uzasadnionych klinicznie przypadkach także w trakcie leczenia produktem leczniczym Delstrigo. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia czynności nerek podczas przyjmowania dipiwoksylu adefowiru zaleca się oznaczenie szacunkowego CrCl, poziomu fosforu w surowicy, poziomu glukozy w moczu oraz poziomu białka w moczu przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Delstrigo oraz stosownie do stanu zdrowia pacjenta, częstsze monitorowanie czynności nerek w trakcie leczenia.

Lamiwudyna oraz dizoproksyl tenofowiru są wydalane głównie poprzez nerki. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Delstrigo, jeśli szacunkowy CrCl zmniejszy się do wartości poniżej 50 ml/min, ponieważ wymagane dostosowanie odstępu czasowego pomiędzy dawkami lamiwudyny i dizoproksylu tenofowiru nie jest możliwe podczas stosowania złożonej tabletki ze stałymi dawkami substancji czynnych (patrz punkt 4.2).

#### Zmniejszenie masy kostnej i zaburzenia procesu mineralizacji kości

##### *Gęstość mineralna kości*

W badaniach klinicznych u dorosłych osób z zakażeniem wirusa HIV-1 stosowanie dizoproksylu tenofowiru wiązało się z nieznacznie większym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. BMD, bone mineral density) oraz zwiększeniem biochemicznych markerów metabolizmu kości, wskazującymi na zwiększony obrót kostny, w stosunku do produktów porównawczych. U pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru odnotowywano również podwyższone stężenie hormonu przytarczyc i witaminy D-1,25 w surowicy. W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) najbardziej znaczące zmniejszenie wartości BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru w ramach schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Zaburzenia związane z układem kostnym (w nieczęstych przypadkach przyczyniające się do złamań kości) mogą się wiązać z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki.

Wpływ zmian wartości BMD oraz markerów biochemicznych związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru na długotrwały stan kości i przyszłe ryzyko złamań jest nieznany. W przypadku pacjentów dorosłych z zakażeniem wirusem HIV-1, u których w wywiadzie stwierdzono patologiczne złamania kości bądź też inne czynniki ryzyka wystąpienia osteoporozy lub zmniejszenia masy kostnej, należy rozważyć przeprowadzenie oceny wartości BMD. Chociaż nie badano wpływu suplementacji wapniem i witaminą D, takie postępowanie może być korzystne dla wszystkich pacjentów. Jeśli podejrzewane są zaburzenia związane z układem kostnym, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

##### *Zaburzenia procesu mineralizacji*

W związku ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru zgłaszano przypadki osteomalacji związanej z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki, objawiającej się bólem kości lub bólami kończyn i mogącej przyczyniać się do złamań kości. W przypadku zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki stwierdzano również takie objawy, jak ból stawów oraz ból mięśni lub osłabienie mięśni. U pacjentów

z ryzykiem zaburzenia czynności nerek, którzy podczas przyjmowania produktów leczniczych zawierających dizoproksyl tenofowiru zgłaszają utrzymujący się lub nasilający się ból kości bądź też objawy mięśniowe, należy rozważyć występowanie hipofosfatemii oraz osteomalacji wtórnie do zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi

Dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru nie wolno stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę lub z produktami leczniczymi zawierającymi dizoproksylu tenofowir lub alafenamid tenofowiru lub dipiwoksyl adefowiru (patrz punkt 4.5). Dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru nie należy podawać z dorawiryną, chyba że jest to konieczne w celu dostosowania dawki (np. z ryfabutyną) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Stosowanie łącznie z induktorami CYP3A

Należy zachować ostrożność przepisując dorawirynę z produktami leczniczymi, które mogą spowodować zmniejszenie ekspozycji na dorawirynę (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe obserwowano przypadki zespołu reaktywacji immunologicznej. W początkowej fazie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego u pacjentów z odpowiedzią układu immunologicznego na leczenie może wystąpić reakcja zapalna na skąpoobjawowe lub szczątkowe zakażenia oportunistyczne (takie jak zakażenie *Mycobacterium avium*, zakażenie wirusem cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* [PCP] lub gruźlica), która może wymagać dalszej oceny i leczenia.

Zgłaszano również występowanie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wielomięśniowe i zespół Guillaina-Barrégo) w wyniku reaktywacji immunologicznej, jednak czas upływający do momentu wystąpienia tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Laktoza

Produkt leczniczy Delstrigo zawiera laktozę jednowodną. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ produkt leczniczy Delstrigo to pełny schemat leczenia zakażenia wirusem HIV-1, nie należy go stosować z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Nie podano informacji dotyczących potencjalnych interakcji produktu leczniczego z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkt leczniczy Delstrigo zawiera dorawirynę, lamiwudynę oraz dizoproksyl tenofowiru, dlatego wszelkie interakcje stwierdzone podczas podawania tych substancji czynnych oddzielnie dotyczą również produktu leczniczego Delstrigo i są przedstawione w Tabeli 1.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na dorawirynę, lamiwudynę i dizoproksyl tenofowiru

##### Dorawiryna

Dorawiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A, dlatego produkty lecznicze indukujące lub hamujące aktywność CYP3A mogą wpływać na klirens dorawiryny (patrz punkt 5.2). Dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami enzymów CYP3A ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia dorawiryny w osoczu, które może powodować zmniejszenie skuteczności dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Jednoczesne podawanie z umiarkowanym induktorem CYP3A ryfabutyną prowadziło do zmniejszenia stężeń dorawiryny (patrz Tabela 1). Jeśli produkt leczniczy Delstrigo jest podawany jednocześnie

z ryfabutyłą, należy podawać dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.2).

Nie oceniono jednoczesnego stosowania dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A, ale oczekuje się zmniejszenia stężenia dorawiryny. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. dabrafenibem, lezynuradem, bozentanem, tiorydazyną, nafcyliną, modafinilem, telotristatem etylu), należy podawać dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od podania dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami CYP3A może powodować zwiększenie stężenia dorawiryny w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania dorawiryny z inhibitorami CYP3A dostosowanie dawki nie jest konieczne.

#### *Lamiwudyna*

Ponieważ lamiwudyna jest wydalana głównie poprzez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielenia kanalikowego (patrz punkt 5.2), jednoczesne stosowanie dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub wydalanymi również drogą aktywnego wydzielenia kanalikowego może powodować zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Ponieważ tenofowir jest wydalany głównie poprzez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielenia kanalikowego (patrz punkt 5.2), jednoczesne stosowanie dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub wydalanymi również drogą aktywnego wydzielenia kanalikowego poprzez transportery OAT1, OAT3 bądź MRP4, może powodować zwiększenie stężenia tenofowiru w surowicy.

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru wchodzi w skład skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru, należy unikać stosowania produktu jednocześnie z produktem leczniczym o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po jego zastosowaniu. Do takich produktów leczniczych należą m.in., ale nie wyłącznie acyklowir, cydofowir, gancyklowir, walacyklowir, walgancyklowir, aminoglikozydy (np. gentamycyna) oraz NLPZ stosowane wielokrotnie lub w dużych dawkach (patrz punkt 4.4).

#### Wpływ dorawiryny, lamiwudyny i dizoproksylu tenofowiru na inne produkty lecznicze

##### *Dorawiryna*

Jest mało prawdopodobne, aby dorawiryna podawana w dawce 100 mg raz na dobę miała znaczący klinicznie wpływ na stężenie w osoczu produktów leczniczych, których wchłanianie i (lub) eliminacja zależą od białek transportujących lub które są metabolizowane przez enzymy układu CYP.

Jednakże jednoczesne stosowanie dorawiryny z midazolamem będącym wrażliwym substratem CYP3A powodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 18%, co sugeruje, że dorawiryna może być słabym induktorem CYP3A. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dorawiryny z produktami leczniczymi, będącymi wrażliwymi substratami CYP3A, które charakteryzują się również wąskim indeksem terapeutycznym (np. takrolimusem i sirolimusem).

##### *Lamiwudyna*

Lamiwudyna nie hamuje, ani nie indukuje enzymów układu CYP.

##### *Tenofowir*

Na podstawie wyników eksperymentów w warunkach *in vitro* oraz znanej ścieżki eliminacji tenofowiru stwierdzono, że potencjalna możliwość interakcji tenofowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem układu CYP jest niska.

### Tabela interakcji

W Tabeli 1 wyszczególniono ustalone oraz inne potencjalne interakcje produktów leczniczych z poszczególnymi składnikami produktu leczniczego Delstrigo bez uwzględnienia wszystkich możliwych interakcji (zwiększenie wpływu oznaczono symbolem ↑, zmniejszenie wpływu symbolem ↓, a brak zmian symbolem ↔). W celu uzyskania informacji na temat potencjalnych interakcji produktów leczniczych z dizoproksylem tenofowiru lub lamiwudyną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

**Tabela 1: Interakcje poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Delstrigo z innymi produktami leczniczymi**

<b>Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru</b>
<b>Leki obniżające kwasowość soku żołądkowego</b>		
Lek zobojętniający kwas solny w żołądku (zawiesina doustna zawierająca wodorotlenek glinu i magnezu) (20 ml SD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 1,01 (0,92; 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74; 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94; 1,12)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
pantoprazol (40 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↓ dorawiryna AUC 0,83 (0,76; 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76; 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77; 0,92)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
omeprazol	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny</b>		
lizynopryl	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ lizynopryl	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwandrogenowe</b>		
enzalutamid	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.



Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
Antybiotyki		
nafcylina	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.</p>
Leki przeciwdrgawkowe		
karbamazepina okskarbazepina fenobarbital fenytoina	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.</p>
Leki przeciwcukrzycowe		
metformina (1000 mg SD, dorawiryna 100 mg QD)	<p>↔ metformina            AUC 0,94 (0,88; 1,00)            C<sub>max</sub> 0,94 (0,86; 1,03)</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>
kanagliflozyna liraglutyd sitagliptyna	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane:            ↔ kanagliflozyna            ↔ liraglutyd            ↔ sitagliptyna</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
<b>Leki przeciwbiegunkowe</b>		
telotristat etylu	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
<b>Leki stosowane w leczeniu dny moczowej i zwiększające wydalanie kwasu moczowego</b>		
lezynurad	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęciu dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
<p>ryfampicyna w dawce pojedynczej (600 mg SD, dorawiryna 100 mg SD)</p> <p>ryfampicyna w dawkach wielokrotnych (600 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)</p>	<p>↔ dorawiryna AUC 0,91 (0,78; 1,06) C<sub>max</sub> 1,40 (1,21; 1,63) C<sub>24</sub> 0,90 (0,80; 1,01)</p> <p>↓ dorawiryna AUC 0,12 (0,10; 0,15) C<sub>max</sub> 0,43 (0,35; 0,52) C<sub>24</sub> 0,03 (0,02; 0,04) (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
ryfapentyna	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
ryfabutyna (300 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↓ dorawiryna AUC 0,50 (0,45; 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28; 0,35) (indukcja aktywności CYP3A)	Jeżeli dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru są stosowane jednocześnie z ryfabutyną, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
mitotan	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
<b>Leki przeciwpsychotyczne</b>		
tiorydazyna	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
<b>Leki przeciwgrzybicze z grupy azoli</b>		
ketokonazol (400 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↑ dorawiryna AUC 3,06 (2,85; 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05; 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54; 2,98) (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
flukonazol itakonazol pozakonazol worykonazol	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Blokery kanału wapniowego</b>		
diltiazem werapamil	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
Leczenie mukowiscydozy		
lumakaftor	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Antagoniści receptora endoteliny		
bozentan	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)</p>	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
Leki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C		
elbaswir + grazoprewir (50 mg elbaswiru QD + 200 mg grazoprewiru QD, dorawiryna 100 mg QD)	<p>↑ dorawiryna AUC 1,56 (1,45; 1,68) C<sub>max</sub> 1,41 (1,25; 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45; 1,79) (hamowanie aktywności CYP3A)</p> <p>↔ elbaswir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>max</sub> 0,96 (0,91; 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazoprewir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C<sub>max</sub> 1,22 (1,01; 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
ledipaswir + sofosbuwir (90 mg ledipaswiru SD + 400 mg sofosbuwiru SD, dorawiryna 100 mg SD)	<p>↑ dorawiryna AUC 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97; 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipaswir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuwir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Przewidywane: ↑ tenofowir</p>	Pacjentów otrzymujących dorawirynę/lamiwudynę/dizoproksyl tenofowiru jednocześnie z ledipaswirem/sofosbuwirem należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru.
sofosbuwir/welpataswir	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna ↑ tenofowir</p>	Pacjentów otrzymujących dorawirynę/lamiwudynę/dizoproksyl tenofowiru jednocześnie z sofosbuwirem/welpataswirem należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru.
sofosbuwir	<p>Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.</p> <p>Przewidywane: ↔ dorawiryna</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
daklataswir	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir z (lub) bez rytonawiru	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↑ dorawiryna (hamowanie aktywności CYP3A przez rytonawir)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
dasabuwir	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
glekaprewir, pibrentaswir	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↑ dorawiryna (zahamowanie aktywności CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
rybawiryna	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ dorawiryna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
Produkty ziołowe		
ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Leki przeciwwirusowe skierowane przeciwko wirusowi HIV		
dizoproksyl tenofowiru (300 mg QD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 0,95 (0,80; 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64; 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78; 1,12)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
lamiwudyna + dizoproksyl tenofowiru (300 mg lamiwudyny SD + 245 mg dizoproksylu tenofowiru SD, dorawiryna 100 mg SD)	↔ dorawiryna AUC 0,96 (0,87; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83; 1,06)  ↔ lamiwudyna AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,05)  ↔ tenofowir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96; 1,42)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki immunosupresyjne		
takrolimus syrolimus	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ dorawiryna ↓ takrolimus, syrolimus (indukcja aktywności CYP3A)	Należy monitorować stężenie we krwi takrolimusu i syrolimusu, ponieważ może wystąpić konieczność dostosowania dawki tych substancji.
Inhibitory kinazy		
dabrafenib	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach od przyjęcia dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
Różne		
sorbitol roztwór (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamiwudyna	Dawka pojedyncza 300 mg lamiwudyny w postaci roztworu doustnego  lamiwudyna AUC ↓ 14%; 32%; 35% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%	Kiedy jest to możliwe należy unikać przewlekłego, jednoczesnego podawania dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne polialkohole o działaniu osmotycznym (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Jeżeli nie można uniknąć przewlekłego, jednoczesnego podawania należy rozważyć częstsze monitorowanie wirerii HIV-1.
Opioidowe leki przeciwbólowe		
metadon (20-200 mg QD w dawce ustalonej indywidualnie, dorawiryna 100 mg QD)	↓ dorawiryna AUC 0,74 (0,61; 0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63; 1,03)  ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C <sub>max</sub> 0,98 (0,93; 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88; 1,03)  ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,91; 1,04) C <sub>24</sub> 0,97 (0,86; 1,10)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
buprenorfina nalokson	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ buprenorfina ↔ nalokson	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Doustne środki antykoncepcyjne		
0,03 mg etynyloestradolu/0,15 mg lewonorgestrelu SD, dorawiryna 100 mg QD	↔ etynyloestradol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80; 0,87)  ↑ lewonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.



Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru
norgestymat/etynyloestradiol	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ norgestymat/etynyloestradiol	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki psychostymulujące</b>		
modafinil	Nie badano interakcji z dorawiryną lub z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↓ dorawiryna (indukcja aktywności CYP3A)	Należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy przyjmować dorawirynę w dawce 100 mg na dobę po około 12 godzinach po przyjęciu dawki dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru.
<b>Leki uspokajające/nasenne</b>		
midazolam (2 mg SD, dorawiryna 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Statyny</b>		
atorwastatyna (20 mg SD, dorawiryna 100 mg QD)	↔ atorwastatyna AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
rozuwastatyna symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z dorawiryną ani z dorawiryną/lamiwudyną/dizoproksylem tenofowiru.  Przewidywane: ↔ rozuwastatyna ↔ symwastatyna	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = brak zmian CI = przedział ufności; SD = dawka pojedyncza; QD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę *AUC <sub>0-∞</sub> dla dawki pojedynczej, AUC <sub>0-24</sub> dla dawkowania raz na dobę.		

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania dorawiryny u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 3000 kobiet w pierwszym trymestrze ciąży) zastosowań pojedynczej substancji czynnej lamiwudyny, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w okresie ciąży wskazują, że lamiwudyna nie wywołuje wad rozwojowych. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań dizoproksylu tenofowiru w okresie ciąży nie wskazują, że dizoproksyl tenofowiru wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

*Rejestr przypadków ciąży w trakcie przyjmowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych*  
W celu monitorowania wyników ciąży u matki i płodu narażonych na działanie przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w czasie ciąży ustanowiono „Rejestr przypadków ciąży w trakcie przyjmowania leków przeciwretrowirusowych” (ang. Antiretroviral Pregnancy

Registry). Zachęca się lekarzy, aby wpisywali pacjentki do tego rejestru.

Badania na zwierzętach dotyczące stosowania dorawiryny nie wykazały bezpośredniego, ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach dotyczące stosowania dizoproksylu tenofowiru nie wykazały bezpośredniego, ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach dotyczące stosowania lamiwudyny wykazały zwiększenie liczby zgonów we wczesnej fazie rozwoju zarodkowego wśród królików, lecz nie wśród szczurów (patrz punkt 5.3). Wykazano, że u kobiet lamiwudyna przenika przez łożysko. Lamiwudyna może hamować replikację DNA w komórkach (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Delstrigo w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorawiryna przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie dorawiryny do mleka (patrz punkt 5.3).

Lamiwudyna została wykryta w organizmie noworodków/dzieci karmionych piersią przez kobiety, które przyjmowały produkt leczniczy. Na podstawie danych ponad 200 par matek i dzieci leczonych z powodu zakażenia HIV wykazano, że stężenie lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez kobiety leczone z powodu zakażenia HIV jest bardzo niskie (< 4% stężenia w surowicy matek) i stopniowo zmniejsza się do niewykrywalnego poziomu po osiągnięciu przez niemowlęta karmione piersią 24 tygodni życia. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny podawanej dzieciom w wieku poniżej trzech miesięcy.

Tenofowir przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu tenofowiru na organizm noworodków/dzieci.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Delstrigo na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu dorawiryny, lamiwudyny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność, gdy ekspozycja była większa niż ekspozycja występująca u ludzi w przypadku podania zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Delstrigo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem leczniczym Delstrigo zgłaszano występowanie zmęczenia, zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi uważanymi za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem dorawiryny były nudności (4%) oraz ból głowy (3%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, w przypadku, których podejrzewa się związek (co najmniej możliwy) z leczeniem, wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono, jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru**

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	neutropenia*, niedokrwistość*, trombocytopenia*
Bardzo rzadko	aplazja czysto czerwonokrwinkowa*
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Rzadko	wysypka krostkowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	hipofosfatemia, hipokaliemia*
Rzadko	hipomagnezemia, kwasica mleczanowa*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	niezwykłe sny, bezsenność <sup>1</sup>
Niezbyt często	koszmary nocne, depresja <sup>2</sup> , niepokój <sup>3</sup> , drażliwość, stan splątania, myśli samobójcze
Rzadko	agresja, omamy, zaburzenia adaptacyjne, zmiany nastroju, somnambulizm
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	ból głowy, zawroty głowy, senność
Niezbyt często	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, parestezje, hipertonia, niska jakość snu
Bardzo rzadko	neuropatia obwodowa (lub parestezje)*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	nadciśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	kaszel*, objawy przedmiotowe w obrębie nosa*
Rzadko	duszność, przerost migdałków

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	nudności, biegunka, ból brzucha <sup>4</sup> , wymioty, wzdęcia
Niezbyt często	zaparcia, dyskomfort w jamie brzusznej <sup>5</sup> , rozdęcie brzucha, niestrawność, luźne stolce <sup>6</sup> , zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , zapalenie trzustki*
Rzadko	bolesne parcia na stolec
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	stłuszczenie wątroby*, zapalenie wątroby*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	łyśnienie*, wysypka <sup>8</sup>
Niezbyt często	świąd
Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, trądzik różowaty, obrzęk naczynioruchowy*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	choroby mięśni*
Niezbyt często	ból mięśni, ból stawów, rabdomioliza <sup>*†</sup> , osłabienie mięśni <sup>*†</sup>
Rzadko	bóle mięśniowo-szkieletowe, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i w rzadkich przypadkach przyczyniające się do złamań kości)*, miopatia*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny*, zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego)*
Rzadko	ostre uszkodzenie nerek, choroba nerek, kamienie moczowe, kamica nerkowa, ostra niewydolność nerek*, niewydolność nerek*, ostra martwica kanalików nerkowych*, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek)*, moczówka prosta nerkopochodna*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	zmęczenie, gorączka*

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Niezbyt często	osłabienie, złe samopoczucie
Rzadko	ból w klatce piersiowej, dreszcze, ból, uczucie pragnienia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>9</sup>
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Rzadko	zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi
<p>* To działanie niepożądane nie zostało określone, jako działanie niepożądane związane ze stosowaniem dorawiryny na podstawie badań klinicznych Fazy 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), ale zostało włączone do tej tabeli, jako działanie niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 3TC i (lub) TDF. Zastosowano najwyższą kategorię częstotliwości występowania podaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego 3TC lub TDF.</p> <p>† To działanie niepożądane może wynikać z zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. W przypadku niewystępowania tego schorzenia nie uważa się, aby istniał związek przyczynowy ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru.</p> <p><sup>1</sup> bezsenność obejmuje: bezsenność, trudności w zasypianiu i zaburzenia snu.</p> <p><sup>2</sup> depresja obejmuje: depresję, nastrój depresyjny, ciężką depresję i utrzymujące się zaburzenia depresyjne.</p> <p><sup>3</sup> niepokój obejmuje: niepokój i uogólnione zaburzenia lękowe.</p> <p><sup>4</sup> ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej.</p> <p><sup>5</sup> dyskomfort w jamie brzusznej obejmuje: dyskomfort w jamie brzusznej i dolegliwości w nadbrzuszu.</p> <p><sup>6</sup> luźne stolce obejmują: luźne stolce i nieprawidłowe stolce.</p> <p><sup>7</sup> zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego obejmują: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i częste wypróżnienia.</p> <p><sup>8</sup> wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i pokrzywkę.</p> <p><sup>9</sup> zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i uszkodzenie komórek wątroby.</p>	

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

### Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompenowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania skojarzenia dorawiryny/lamiwudyny/dizoproksylu tenofowiru oceniono u 45 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat zakażonych HIV-1,

z supresją wirusologiczną lub wcześniej nieleczonych, w okresie do 48. tygodnia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (IMPAACT 2014 (Protokół 027)). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu u osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Dorawiryna

Brak jest informacji dotyczących potencjalnych ostrych przedmiotowych i podmiotowych objawów przedawkowania dorawiryny.

### Lamiwudyna

Ponieważ w trakcie (4-godzinnej) hemodializy, ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej oraz automatycznej dializy otrzewnowej usunięto nieznaczne ilości lamiwudyny, nie wiadomo, czy ciągła hemodializa przyniosłaby korzyść kliniczną w przypadku przedawkowania lamiwudyny.

### Dizoproksyl tenofowiru

Dizoproksyl tenofowiru jest skutecznie usuwany drogą hemodializy, a współczynnik ekstrakcji wynosi około 54%. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru w trakcie 4-godzinnej hemodializy usunięto w przybliżeniu 10% podanej dawki tenofowiru.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, kod ATC: J05AR24

#### Mechanizm działania

##### *Dorawiryna*

Dorawiryna jest pirydynonowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1 i hamuje replikację wirusa HIV-1 w wyniku niekompetycyjnego zahamowania aktywności odwrotnej transkryptazy HIV-1. Dorawiryna nie hamuje ludzkich komórkowych polimeraz DNA  $\alpha$  i  $\beta$  ani mitochondrialnej polimerazy DNA  $\gamma$ .

##### *Lamiwudyna*

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydowym. Lamiwudyna ulega fosforylacji wewnątrzkomórkowej do aktywnego metabolitu 5'-trifosforanowego – trifosforanu lamiwudyny (3TC-TP). Podstawowy mechanizm działania 3TC-TP to hamowanie aktywności odwrotnej transkryptazy poprzez terminację transkrypcji łańcucha DNA po włączeniu analogu nukleotydu.

### *Dizoproksyl tenofowiru*

Dizoproksyl tenofowiru to acykliczny analog nukleozydowego diestru fosfonianowego – monofosforanu adenozy. Dizoproksyl tenofowiru wymaga początkowej hydrolizy diestru w celu przekształcenia się w tenofowir, który następnie ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc difosforan tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1 poprzez kompetycyjne działanie w stosunku do naturalnego substratu – deoksyadenozyno-5'-trifosforanu, a po włączeniu do DNA – poprzez terminację transkrypcji łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem aktywności występujących u ssaków polimeraz DNA  $\alpha$  i  $\beta$  oraz mitochondrialnej polimerazy DNA  $\gamma$ .

### Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

#### *Dorawiryna*

Wykazano, że w testach wykonywanych w obecności 100% normalnej surowicy ludzkiej z zastosowaniem komórek reporterowych MT4-GFP wartość  $EC_{50}$  dorawiryny wynosiła  $12,0 \pm 4,4$  nM w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1 typu dzikiego. Wykazano przeciwwirusowe działanie dorawiryny wobec wielu podstawowych izolatów HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), przy czym wartość  $EC_{50}$  mieściła się w przedziale od 1,2 nM do 10,0 nM. Nie wykazano antagonistycznego działania przeciwwirusowego dorawiryny przy skojarzeniu z lamiwudyną i dizoproksylem tenofowiru.

#### *Lamiwudyna*

Działanie przeciwwirusowe lamiwudyny w stosunku do wirusa HIV-1 oceniano z wykorzystaniem szeregu linii komórkowych, w tym monocytów oraz komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej (ang. PBMC, peripheral blood mononuclear cell), w standardowych testach wrażliwości. Wartości  $EC_{50}$  mieściły się w zakresie od 0,003 do 15  $\mu$ M (1  $\mu$ M = 0,23 mikrograma na ml). Mediany wartości  $EC_{50}$  dla lamiwudyny wynosiły 60 nM (zakres: od 20 do 70 nM), 35 nM (zakres: od 30 do 40 nM), 30 nM (zakres: od 20 do 90 nM), 20 nM (zakres: od 3 do 40 nM), 30 nM (zakres: od 1 do 60 nM), 30 nM (zakres: od 20 do 70 nM), 30 nM (zakres: od 3 do 70 nM), 30 nM (zakres: od 20 do 90 nM) w stosunku do, odpowiednio, podtypów A-G oraz grupy O wirusa HIV-1 (n = 3 oprócz podtypu B: n = 2). Rybawiryna (50  $\mu$ M) stosowana w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem HCV powodowała 3,5-krotne zmniejszenie aktywności lamiwudyny przeciw wirusowi HIV-1 w komórkach MT-4.

### *Dizoproksyl tenofowiru*

Przeciwwirusowe działanie tenofowiru w stosunku do laboratoryjnych i klinicznych izolatów HIV-1 oceniano z wykorzystaniem linii komórek T-limfoblastoidalnych, komórek linii monocytarno-makrofagowej oraz limfocytów krwi obwodowej. Wartości  $EC_{50}$  mieściły się w zakresie 0,04–8,5  $\mu$ M. Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe w stosunku do podtypów wirusa HIV-1 A, B, C, D, E, F, G i O (wartości  $EC_{50}$  mieściły się w zakresie 0,5–2,2  $\mu$ M).

### Oporność

#### *W hodowli komórkowej*

#### *Dorawiryna*

Szczepy odporne na dorawirynę wyselekcjonowano w hodowli komórkowej, zaczynając od szczepów HIV-1 typu dzikiego o różnym pochodzeniu i różnych podtypów, a także szczepów HIV-1 opornych na NNRTI. Stwierdzono następujące nowo powstałe podstawienia aminokwasowe w łańcuchu odwrotnej transkryptazy (ang. RT, reverse transcriptase): V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L oraz Y318F. Podstawienia V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L oraz Y318F wiązały się z od 3,4- do 70-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na dorawirynę. Podstawienie Y318F w skojarzeniu z V106A, V106M, V108I oraz F227C wiązało się z istotniejszym zmniejszeniem wrażliwości na dorawirynę niż w przypadku samego Y318F, które powodowało 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na dorawirynę. W badaniu *in vitro* nie wykazano selekcji częstych mutacji oporności na NNRTI (K103N, Y181C). Substytucja V106A (dająca około 19-krotną zmianę wrażliwości) pojawiła się, jako początkowe podstawienie w wirusach podtypu B, a V106A lub M – w wirusach podtypu A i C. Następnie, oprócz substytucji V106, pojawiła się dodatkowo substytucja F227(L/C/V) lub L234I (podwójna mutacja dająca >100-krotną zmianę wrażliwości).

### Lamiwudyna

W hodowli komórkowej oraz u osób leczonych lamiwudyną wyselekcjonowano warianty wirusa HIV-1 odporne na działanie lamiwudyny. W analizie genotypowej wykazano, że przyczyną oporności było specyficzne podstawienie aminokwasowe w kodonie 184 odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV-1 powodujące zmianę metioniny na izoleucynę lub walinę (M184V/I).

### Dizoproksyl tenofowiru

W przypadku tenofowiru wyselekcjonowane izolaty wirusa HIV-1 wykazywały podstawienie K65R w RT wirusa HIV-1 i od 2- do 4-krotnego zmniejszenia wrażliwości na tenofowir. Ponadto w przypadku tenofowiru wyselekcjonowano podstawienie K70E w RT wirusa HIV-1, czego wynikiem było nieznaczne obniżenie wrażliwości na abakawir, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir.

### W badaniach klinicznych

#### Osoby dorosłe wcześniej nieleczone

##### Dorawiryna

Badania 3 Fazy, DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD prowadzone z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych (n = 747), w których następujące podstawienia NNRTI stanowiły jedno z kryteriów wykluczenia udziału w badaniu: 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.

Zauważono następujące nowe podstawienia powodujące oporność w podgrupie wyodrębnionej do analizy oporności (osoby, u których miano RNA HIV-1 przekraczało 400 kopii/ml w momencie stwierdzenia niepowodzenia wirusologicznego lub przedwczesnego przerwania udziału w badaniu i z dostępnymi danymi dotyczącymi oporności).

**Tabela 3. Rozwój oporności do 96. tygodnia w populacji ze zdefiniowanym w protokole niepowodzeniem wirusologicznym leczenia i populacji przedwcześnie przerywającej leczenie**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV+r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF /FTC (364)
Uzyskany wynik genotypowania, n	15	18	32	33
Oporność genotypowa				
DOR lub grupa kontrolna (DRV lub EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Podstawa NRTI	2**	0	6	5
wyłącznie M184I/V	2	0	4	4
wyłącznie K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

\*NRTI w grupie DOR: FTC/TDF (333) lub ABC/3TC (50); NRTI w grupie DRV+r: FTC/TDF (335) lub ABC/3TC (48)  
\*\*Uczestnicy otrzymywali FTC/TDF  
ABC = abakawir; FTC = emtrycytabina; DRV = darunawir; r = rytonawir

Stwierdzono jedną lub większą liczbę następujących nowo powstałych podstawień w RT związanych z opornością na dorawirynę: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R oraz Y318Y/F.

#### Dorośli pacjenci z supresją wirusologiczną

Do badania DRIVE-SHIFT włączono pacjentów z supresją wirusologiczną (N=670) bez niepowodzenia leczenia w wywiadzie (patrz punkt Doświadczenie kliniczne). Udokumentowany brak oporności genotypowej (przed rozpoczęciem pierwszego leczenia) na dorawirynę, lamiwudynę i tenofowir stanowił część kryteriów włączenia do badania w przypadku pacjentów ze zmianą



schematu leczenia opartego na inhibitorze proteazy lub inhibitorze integrazy. Do podstawień NNRTI stanowiących kryterium wykluczenia z udziału w badaniach należały te wymienione powyżej (badania DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD), z wyjątkiem podstawień K103N, G190A i Y181C w RT (dozwolonych w badaniu DRIVE-SHIFT). Dokumentacja dotycząca genotypowania oporności przed leczeniem nie była wymagana w przypadku pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na NNRTI.

W badaniu klinicznym DRIVE-SHIFT u żadnego z badanych nie rozwinęła się oporność genotypowa lub fenotypowa na DOR, 3TC lub TDF w trakcie początkowego leczenia produktem leczniczym Delstrigo trwającego 48 tygodni (natychmiastowa zmiana leczenia, N=447) lub 24 tygodnie (opóźniona zmiana leczenia N=209). U jednego z pacjentów rozwinęła się mutacja M184M/I w RT i oporność fenotypowa na 3TC i FTC w trakcie leczenia zgodnie ze schematem wyjściowym. U żadnego z 24 pacjentów (11 z grupy z natychmiastową zmianą leczenia, 13 z grupy z opóźnioną zmianą leczenia) z mutacjami NNRTI stwierdzanymi wyjściowo (RT K103N, G190A lub Y181C) nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego przed upływem 48. tygodnia lub w momencie przerwania leczenia.

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu klinicznym IMPAACT 2014 (Protokół 027) żaden uczestnik z supresją wirusologiczną na początku badania nie spełnił kryteriów wymaganych do analiz oporności. U jednego nieleczzonego wcześniej uczestnika badania spełniającego określone w protokole kryteria niepowodzenia wirusologicznego (zdefiniowanego jako miano RNA HIV-1 w osoczu wynoszące  $\geq 200$  kopii/ml w 2 kolejnych oznaczeniach) w 24. tygodniu lub później przeprowadzono ocenę pod kątem rozwoju oporności; nie wykryto pojawienia się genotypowej ani fenotypowej oporności na dorawiryne, lamiwudynę lub tenofovir.

#### Oporność krzyżowa

Nie wykazano znaczącej oporności krzyżowej w przypadku wariantów HIV-1 opornych na dorawiryne i lamiwudynę/emtrycybinę lub tenofovir, jak również w przypadku wariantów opornych na lamiwudynę bądź tenofovir i dorawiryne.

#### *Dorawiryna*

Dorawiryne oceniano w ograniczonej grupie pacjentów z opornością na NNRTI (K103N n=7, G190A n=1); wszyscy pacjenci uzyskali supresję  $< 40$  kopii/ml w 48. tygodniu. Nie ustalono punktu krytycznego procesu osłabienia wrażliwości w wyniku różnych podstawień w NNRTI związanego ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej.

W ocenie przeprowadzanej w obecności 100% prawidłowej ludzkiej surowicy krwi wykazano mniejsze niż 3-krotne zmniejszenie wrażliwości na dorawiryne w przypadku laboratoryjnych szczepów wirusa HIV-1 posiadających często występujące mutacje związane z NNRTI w postaci podstawień K103N, Y181C lub K103N/Y181C w RT w porównaniu z wirusami typu dzikiego. W badaniach *in vitro* dorawiryna miała właściwość tłumienia następujących podstawień związanych z NNRTI: K103N, Y181C oraz G190A w stężeniach istotnych klinicznie.

Przeprowadzono ocenę zestawu 96 różnych izolatów klinicznych zawierających mutacje związane z NNRTI pod względem wrażliwości na dorawiryne w obecności 10% bydlęcej surowicy płodowej. Wykazano, że w przypadku izolatów klinicznych posiadających podstawienia Y188L lub V106 w skojarzeniu z podstawieniami A98G, H221Y, P225H, F227C lub Y318F wrażliwość na dorawiryne jest ponad 100-krotnie zmniejszona. Inne podstawienia NNRTI powodowały 5-10-krotną zmianę wrażliwości (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Nie jest znane znaczenie kliniczne 5-10-krotnego zmniejszenia wrażliwości.

Wynikające z leczenia podstawienia związane z opornością na dorawiryne mogą powodować oporność krzyżową na efawirenz, ryłpiwiryne, newirapinę i etrawiryne. U 6 spośród 8 uczestników, u których w badaniach kluczowych stwierdzono wysoki stopień oporności na dorawiryne, wykazano oporność fenotypową na EFV i newirapinę, u 3 wykazano oporność na ryłpiwiryne, a u 3 wykazano częściową oporność na etrawiryne w teście Phenosense firmy Monogram.

### *Lamiwudyna*

W przypadku leków z grupy NRTI obserwowano oporność krzyżową. Podstawienie M184V/I związane z opornością na lamiwudynę wiąże się także z opornością na emtrycyabinę. Ponadto wirusy HIV-1 z mutacją związaną z opornością na lamiwudynę wykazywały oporność krzyżową na dydanozynę. W przypadku niektórych pacjentów leczonych zydowudyną w połączeniu z dydanozyną pojawiły się izolaty odporne na liczne inhibitory RT, w tym na lamiwudynę.

### *Dizoproksyl tenofowiru*

W przypadku leków z grupy NRTI obserwowano oporność krzyżową. Podstawienie K65R w RT wirusa HIV-1 wyselekcjonowane w związku z tenofowirem stwierdza się również u niektórych pacjentów z zakażeniem HIV-1 leczonych abakawirem lub dydanozyną. Izolaty HIV-1 z podstawieniem K65R wykazywały także zmniejszoną wrażliwość na działanie emtrycytabiny i lamiwudyny. Z tego względu w przypadku tych leków z grupy NRTI może dochodzić do oporności krzyżowej u pacjentów zakażonych wirusem z mutacją K65R. Ponadto w przypadku dizoproksylu tenofowiru podstawienie K70E wyselekcjonowane w warunkach klinicznych skutkuje obniżeniem wrażliwości na abakawir, dydanozynę, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir. Uzyskane od pacjentów (n=20) izolaty HIV-1 wykazujące średnio 3 podstawienia aminokwasowe w RT związane z zydowudyną (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F lub K219Q/E/N) powodowały 3,1-krotne zmniejszenie wrażliwości na działanie tenofowiru. U pacjentów zakażonych wirusem wykazującym podstawienie L74V w RT bez podstawień związanych z opornością na zydowudynę (n=8) stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dizoproksylem tenofowiru. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 z podstawieniem Y115F (n=3), podstawieniem Q151M (n=2) lub insercją T69 (n=4) w RT, u których podczas badań klinicznych stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie.

### Doświadczenie kliniczne

#### *Osoby dorosłe wcześniej nieleczone*

Skuteczność dorawiryny wykazano na podstawie analizy danych zebranych z 96 tygodni w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach Fazy 3 z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie (DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD) u osób zakażonych wirusem HIV-1 niestosujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych (n = 1494). Informacje dotyczące podstawień związanych z wrażliwością na NNRTI stanowiących jedno z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniu podano w punkcie Oporność.

W badaniu DRIVE-FORWARD randomizowano 766 osób, które otrzymały przynajmniej 1 podawaną raz na dobę dawkę dorawiryny 100 mg lub darunawir + rytonawir 800 mg + 100 mg, każda ze skojarzeniem emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (FTC/TDF) lub abakawir/lamiwudyna (ABC/3TC) wybranym przez badacza. W punkcie początkowym badania mediana wieku uczestników wynosiła 33 lata (przedział od 18 do 69 lat), u 86% pacjentów liczba limfocytów T CD4<sup>+</sup> przekraczała 200 komórek/mm<sup>3</sup>, 84% uczestników stanowili mężczyźni, 27% uczestników stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 4% stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, u 10% stwierdzono AIDS w wywiadzie, u 20% miano RNA HIV-1 przekraczało 100 000 kopii/ml, 13% otrzymywało skojarzenie ABC/3TC, a 87% otrzymywało skojarzenie FTC/TDF; te cechy były podobne we wszystkich grupach leczenia.

W badaniu DRIVE-AHEAD randomizowano 728 uczestników, którzy otrzymali przynajmniej 1 podawaną raz na dobę dawkę dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) lub efawirenz/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (EFV/FTC/TDF). W punkcie początkowym badania mediana wieku uczestników wynosiła 31 lat (przedział od 18 do 70 lat), 85% uczestników stanowili mężczyźni, 52% uczestników stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 3% stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, u 14% stwierdzono AIDS w wywiadzie, u 21% miano RNA HIV-1 przekraczało 100 000 kopii/ml, a u 12% pacjentów liczba limfocytów T CD4<sup>+</sup> była mniejsza niż 200 komórek/mm<sup>3</sup>; te cechy były podobne we wszystkich grupach leczenia.

Wyniki uzyskane po 48 i 96 tygodniach w badaniach DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD przedstawiono w Tabeli 4. Wykazano stałą skuteczność schematów leczenia opartych na dorawirynie niezależnie od cech demograficznych i wyjściowych czynników prognostycznych.

**Tabela 4: Skuteczność odpowiedzi (< 40 kopii/ml, analiza typu Snapshot) w kluczowych badaniach**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. tydzień	83%	79%	84%	80%
Różnica (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. tydzień*	72% (N = 379)	64% (N = 376)	76% (N = 364)	73% (N = 364)
Różnica (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
<b>Wynik leczenia po 48 tygodniach (&lt; 40 kopii/ml) w zależności od czynników wyjściowych</b>				
RNA HIV-1 (kopii/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%)
Liczba komórek CD4 (komórek/μl)				
≤ 200	34/41 (83%)	43/61 (70%)	27/42 (64%)	35/43 (81%)
> 200	285/323 (88%)	260/294 (88%)	278/304 (91%)	255/288 (89%)
Leczenie podstawowe NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	Nie dotyczy	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)	Nie dotyczy	
Podtyp wirusa				
B	222/254 (87%)	219/255 (86%)	194/222 (87%)	199/226 (88%)
inny niż B	97/110 (88%)	84/100 (84%)	109/122 (89%)	91/105 (87%)
<b>Średnia zmiana liczby komórek CD4 w porównaniu z liczbą wyjściową</b>				
48. tydzień	193	186	198	188
96. tydzień	224	207	238	223

\*W 96. tygodniu niektórzy pacjenci z brakującymi danymi dotyczącymi miana RNA HIV-1 zostali wykluczeni z analizy.

#### *Dorośli pacjenci z supresją wirusologiczną*

Skuteczność zmiany z wyjściowego schematu obejmującego dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem, lub elwitegrawirem wzmocnionym kobicystatem, bądź NNRTI na produkt leczniczy Delstrigo oceniano w badaniu z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby (DRIVE-SHIFT) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 z supresją wirusologiczną. U pacjentów musiała występować supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 < 40 kopii/ml) podczas stosowania wyjściowego schematu leczenia co najmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania, bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, oraz udokumentowany brak podstawień w RT nadających oporność na dorawirynę, lamiwudynę i tenofowir (patrz punkt Oporność). Pacjentów losowo przydzielono do grupy ze zmianą na produkt leczniczy Delstrigo w punkcie wyjściowym (n=447, grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub do grupy stosującej wyjściowy schemat leczenia aż do 24. tygodnia, kiedy zmieniono je na produkt leczniczy Delstrigo (n=223, grupa z opóźnioną zmianą

leczenia). Na początku badania mediana wieku uczestników badania wynosiła 43 lata, 16% stanowiły kobiety, a 24% stanowiły osoby rasy innej niż biała.

W badaniu DRIVE-SHIFT wykazano, że natychmiastowa zmiana na produkt leczniczy Delstrigo była równoważna w 48. tygodniu w porównaniu z kontynuacją wyjściowego schematu leczenia w 24. tygodniu na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1 < 40 kopii/ml. Wyniki leczenia przedstawiono w Tabeli 5. Spójne wyniki zaobserwowano podczas porównania w 24. tygodniu w każdej leczonej grupie.

**Tabela 5: Skuteczność odpowiedzi (analiza typu Snapshot) w badaniu DRIVE-SHIFT**

<b>Parametr</b>	<b>Delstrigo Grupa z natychmiastową zmianą leczenia, raz na dobę Tydzień 48. N=447</b>	<b>Grupa z opóźnioną zmianą leczenia, wyjściowy schemat leczenia  Tydzień 24. N=223</b>
<b>RNA HIV-1 &lt; 40 kopii/ml</b>	90%	93%
Różnica między grupą z natychmiastową zmianą leczenia a grupą z opóźnioną zmianą leczenia (95% CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
<b>Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 &lt; 40 kopii/ml w zależności od otrzymanego wyjściowo schematu leczenia</b>		
Inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Elwitegrawir wzmocniony kobicystatem	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
<b>Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 &lt; 40 kopii/ml w zależności od wyjściowej liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup> (liczba komórek/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 komórek/mm <sup>3</sup>	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 komórek/mm <sup>3</sup>	384/426 (90%)	202/216 (94%)
<b>RNA HIV-1 ≥ 40 kopii/ml<sup>†</sup></b>	3%	4%
<b>Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym</b>	8%	3%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub zgonu <sup>‡</sup>	3%	0
Przerwanie udziału w badaniu z innych powodów <sup>§</sup>	4%	3%
Uczestniczący w badaniu, ale brak danych w przedziale czasowym	0	0
<p>*95% CI dla różnicy w skuteczności leczenia obliczono za pomocą skorygowanej ze względu na warstwy metody Mantela-Haenszela.</p> <p><sup>†</sup>Obejmuje pacjentów, u których przerwano podawanie badanego leku lub które przedwcześnie zakończyły udział w badaniu przed 48. tygodniem (grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub przed 24. tygodniem (grupa z opóźnioną zmianą leczenia) z powodu braku lub utraty skuteczności oraz pacjentów z RNA HIV-1 ≥ 40 kopii/ml w 48. tygodniu (grupa z natychmiastową zmianą leczenia) lub 24. tygodniu (grupa z opóźnioną zmianą leczenia).</p> <p><sup>‡</sup>Obejmuje pacjentów, u których przerwano podawanie badanego leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub zgonu, jeżeli w związku z tym nie uzyskano danych wirusologicznych podczas leczenia w określonym czasie.</p> <p><sup>§</sup>Do innych przyczyn należą: uczestnicy utraceni z obserwacji, nieprzestrzeganie zaleceń związanych z badanym lekiem, decyzja lekarza, odstępstwo od protokołu, wycofanie się uczestnika.</p> <p>Wyjściowy schemat leczenia = inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem (w szczególności atazanawir, darunawir lub lopinawir) bądź elwitegrawir wzmocniony kobicystatem lub NNRTI (w szczególności efawirenz, newirapina lub rylpiwiryna), przy czym każdy z nich podawano z dwoma NRTI.</p>		

### Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniu DRIVE-AHEAD odnotowano mniejszy odsetek uczestników przerywających leczenie przed upływem 48 tygodni z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Delstrigo (3,0%) niż w grupie leczonej skojarzeniem efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (6,6%).

### Dzieci i młodzież

Skuteczność skojarzenia DOR/3TC/TDF oceniono w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z jedną grupą terapeutyczną u dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 12 do poniżej 18 lat (IMPAACT 2014 (Protokół 027)).

Na początku badania, mediana wieku uczestników wynosiła 15 lat (zakres: 12 do 17), 58% pacjentów stanowiły dziewczęta, 78% stanowiły osoby rasy żółtej, 22% stanowiły osoby rasy czarnej, a mediana liczby limfocytów T CD4+ wynosiła 713 komórek na mm<sup>3</sup> (zakres: 84 do 1397). Po zmianie leczenia na skojarzenie DOR/3TC/TDF u 95% (41/43) pacjentów z supresją wirusologiczną supresja (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) utrzymywała się w 24. tygodniu, a u 93% (40/43) supresja (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) utrzymywała się w 48. tygodniu.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Delstrigo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1), zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. PIP, Paediatric Investigation Plan) w dopuszczonym wskazaniu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu pojedynczej dawki (tabletki) skojarzenia dorawiryryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru zdrowym osobom (N=24) będącym na czczo ekspozycja na dorawiryrynę, lamiwudynę i tenofowir była zbliżona do ekspozycji obserwowanej po podaniu osobno dorawiryryny (100 mg, tabletki), lamiwudyny (300 mg, tabletki) i dizoproksylu tenofowiru w postaci tabletek (245 mg). Podanie jednej tabletki produktu leczniczego Delstrigo z posiłkiem bogatotłuszczowym u zdrowych osób powodowało wzrost wartości C<sub>24</sub> dorawiryryny o 26%, natomiast wartości AUC oraz C<sub>max</sub> nie zmieniły się w znaczący sposób. Po spożyciu posiłku bogatotłuszczowego wartość C<sub>max</sub> lamiwudyny zmniejszyła się o 19%, natomiast wartość AUC nie zmieniła się w znaczący sposób. Po spożyciu posiłku bogatotłuszczowego wartość C<sub>max</sub> tenofowiru zmniejszyła się o 12%, natomiast wartość AUC zwiększyła się o 27%. Powyższe różnice parametrów farmakokinetycznych nie są istotne klinicznie.

### *Dorawiryryna*

Przeprowadzono badania farmakokinetyki dorawiryryny u osób zdrowych i u osób zakażonych wirusem HIV-1. Farmakokinetyka dorawiryryny jest podobna u osób zdrowych i zakażonych wirusem HIV-1. W przypadku podawania raz na dobę, stan stacjonarny osiągnęto na ogół przed upływem 2 dni, przy czym współczynnik kumulacji wynosił od 1,2 do 1,4 dla AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> i C<sub>24</sub>. Poniżej przedstawiono farmakokinetykę dorawiryryny w stanie stacjonarnym po podaniu 100 mg raz na dobę u osób zakażonych wirusem HIV-1, określoną na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Parametr GM (% CV)	AUC <sub>0-24</sub> µg·h/ml	C <sub>max</sub> µg/ml	C <sub>24</sub> µg/ml
Dorawiryryna 100 mg raz na dobę	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Średnia geometryczna, %CV: Geometryczny współczynnik zmienności

### Wchłanianie

Maksymalna wartość stężenia w osoczu osiągnęta jest 2 godziny po podaniu doustnym. Szacunkowa wartość bezwzględnej biodostępności dorawiryryny w tabletkach 100 mg wynosi około 64%.

### Dystrybucja

Na podstawie danych dotyczących podawania w mikrodawce we wstrzyknięciu dożylnym ustalono, że objętość dystrybucji dorawiryny wynosi 60,5 l. Dorawiryna wiąże się z białkami osocza w około 76%.

### Metabolizm

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że dorawiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A.

### Eliminacja

#### *Dorawiryna*

Biologiczny okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) dorawiryny wynosi około 15 godzin. Dorawiryna usuwana jest z organizmu głównie w mechanizmie metabolizmu oksydacyjnego zależnego od CYP3A4.

W eliminacji dorawiryny pewien udział może mieć wydalanie produktu leczniczego w niezmienionej postaci z żółcią, ale przewiduje się, że ta droga eliminacji nie jest istotna. Wydalanie produktu leczniczego w niezmienionej postaci z moczem ma drugorzędne znaczenie.

#### *Lamiwudyna*

Po podaniu doustnym lamiwudyna jest szybko wchłaniana z rozległą dystrybucją. Po wielokrotnym doustnym podaniu lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę przez okres 7 dni 60 zdrowym osobom wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym ( $C_{max, ss}$ ) wynosiła  $2,04 \pm 0,54$  mikrogramów na ml (wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe), a wartość AUC w czasie 24 godzin w stanie stacjonarnym ( $AUC_{24,ss}$ ) wynosiła  $8,87 \pm 1,83$  mikrogramów•godzina na ml. Stopień wiązania się z białkami osocza jest niewielki. Po podaniu dożylnym w około 71% lamiwudyna jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. Metabolizm lamiwudyny stanowi nieznaczną drogę eliminacji leku. U ludzi jedynym poznanym metabolitem jest trans-sulfotlenek (około 5% dawki doustnej po 12 godzinach).

W większości badań klinicznych dotyczących stosowania pojedynczej dawki u osób z zakażeniem wirusem HIV-1 lub osób zdrowych wyniki analiz próbek surowicy pobieranych przez 24 godziny po przyjęciu dawki wykazały średni okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszący od 5 do 7 godzin. U pacjentów z zakażeniem HIV-1 całkowity klirens leku wynosił  $398,5 \pm 69,1$  ml/min (wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe).

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru na czczo osobom z zakażeniem HIV-1 wartość  $C_{max}$  osiągnęto w ciągu jednej godziny. Wartości  $C_{max}$  and AUC wynosiły, odpowiednio,  $0,30 \pm 0,09$   $\mu\text{g/ml}$  oraz  $2,29 \pm 0,69$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Dostępność biologiczna tenofowiru w postaci dizoproksylu tenofowiru po podaniu doustnym na czczo wynosi w przybliżeniu 25%. Mniej niż 0,7% tenofowiru wiąże się z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* (od 0,01 to 25  $\mu\text{g/ml}$ ). Po podaniu dożylnym w około 70–80% tenofowir jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 72 godzin po przyjęciu leku. Eliminacja tenofowiru zachodzi w sposób złożony na drodze filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielania kanalikowego. U osób dorosłych z CrCl powyżej 80 ml/min klirens nerkowy wynosi  $243,5 \pm 33,3$  ml/min (wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe). Po podaniu doustnym okres półtrwania tenofowiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 12–18 godzin. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że ani dizoproksyl tenofowiru, ani tenofowir nie są substratami enzymów CYP450.

### Zaburzenia czynności nerek

#### *Dorawiryna*

Wydalenie dorawiryny przez nerki z moczem ma drugorzędne znaczenie. W badaniu, w którym porównywano dane 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i 8 osób bez zaburzeń czynności nerek, ekspozycja na dorawirynę po podaniu pojedynczej dawki była o 31% większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono osoby z wartością CrCl wynoszącą pomiędzy 17 i 317 ml/min., czynność nerek nie miała znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę dorawiryny. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest wymagana. Nie przeprowadzono badań dorawiryny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

#### *Lamiwudyna*

W badaniach dotyczących lamiwudyny wykazano, że stężenie leku w osoczu (AUC) zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Na podstawie danych dotyczących lamiwudyny nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Delstrigo u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Parametry farmakokinetyczne tenofowiru określono po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru 40 osobom niezakażonym wirusem HIV ze zróżnicowanym stopniem zaburzeń czynności nerek ustalonym na podstawie wyjściowej wartości klirensu kreatyniny (CrCl) (prawidłowa czynność nerek: CrCl > 80 ml/min; łagodne zaburzenia: CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowanie ciężkie zaburzenia: CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia: CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z wartości 2185 (12%) ng•h/ml u osób z CrCl > 80 ml/min do 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml oraz 15 985 (45%) ng•h/ml odpowiednio u osób z, łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę tenofowiru u osób dorosłych z klirensem kreatyniny < 10 ml/min niepoddanych hemodializie, ani u osób ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych z zastosowaniem dializy otrzewnowej lub innego rodzaju dializoterapii.

### Zaburzenia czynności wątroby

#### *Dorawiryna*

Dorawiryna jest metabolizowana i usuwana głównie przez wątrobę. W badaniu, w którym porównywano dane 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B według klasyfikacji Child-Pugh, głównie z powodu encefalopatii i wodobrzusza) i 8 osób bez zaburzeń czynności wątroby, nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny. Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dorawiryny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

#### *Lamiwudyna*

Właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny określono u osób z zaburzeniami czynności wątroby nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zaburzenia te nie wpływały na parametry farmakokinetyczne lamiwudyny. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny w przypadku niewyrównanej choroby wątroby.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Farmakokinetykę tenofowiru badano po podaniu dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru osobom zdrowym oraz osobom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących farmakokinetyki tenofowiru u osób zdrowych i u osób z zaburzeniami czynności wątroby.



### Dzieci i młodzież

Średnia ekspozycja na dorawirynę była podobna u 54 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg, które otrzymywały dorawirynę lub skojarzenie dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru w badaniu IMPAACT 2014 (Protokół 027), w stosunku do ekspozycji u dorosłych po podaniu dorawiryny lub skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru. Ekspozycja na lamiwudynę i tenofowir u dzieci i młodzieży po podaniu skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru była podobna do ekspozycji u dorosłych po podaniu lamiwudyny i dizoproksylu tenofowiru (Tabela 6).

**Tabela 6: Farmakokinetyka dorawiryny, lamiwudyny i tenofowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dorawiryny lub skojarzenia dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru u dzieci i młodzieży zakażonych HIV w wieku od 12 do poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 35 kg**

Parametr*	Dorawiryna <sup>†</sup>	Lamiwudyna <sup>‡</sup>	Tenofowir <sup>‡</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (µg•h/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C <sub>24</sub> (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

\*Podany jako średnia geometryczna (%CV: geometryczny współczynnik zmienności)  
<sup>†</sup>Z analiz PK populacyjnej (n=54)  
<sup>‡</sup>Z intensywnych analiz PK (n=10)  
Objaśnienie skrótów: AUC (ang. area under the time concentration curve) = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; C<sub>max</sub> = stężenie maksymalne; C<sub>24</sub> = stężenie po 24 godzinach

### Pacjenci w podeszłym wieku

Pomimo, że włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat i starszych (n=36), w badaniu Fazy I ani w analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny u osób w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z osobami w wieku poniżej 65 lat. Nie badano farmakokinetyki lamiwudyny ani tenofowiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku.

### Płeć

Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny, lamiwudyny i tenofowiru u mężczyzn i kobiet.

### Rasa

#### *Dorawiryna*

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej u osób zdrowych i zakażonych wirusem HIV-1 nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic farmakokinetyki dorawiryny związanych z rasą.

#### *Lamiwudyna*

Nie istnieją znaczące lub istotne klinicznie różnice dotyczące farmakokinetyki lamiwudyny związane z rasą.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Z powodu niedostatecznej liczby pacjentów o pochodzeniu rasowym lub etnicznym niezwiązanym z rasą białą nie było możliwe prawidłowe określenie potencjalnych różnic dotyczących farmakokinetyki w tych grupach pacjentów po podaniu dizoproksylu tenofowiru.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczny wpływ na rozrodczość

##### *Dorawiryna*

Przeprowadzono badania rozrodczości u szczurów i królików z zastosowaniem dorawiryny podawanej doustnie przy narażeniu około 9-krotnie (szczury) oraz 8-krotnie (króliki) większym niż narażenie występujące po podaniu dawki zalecanej u ludzi (ang. RHD, recommended human dose), przy czym nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu (szczury i króliki) ani na rozwój potomstwa przed i po urodzeniu (szczury). W badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów i królików wykazano, że dorawiryna przenika przez łożysko do organizmu płodu, przy czym stężenie dorawiryny w osoczu płodów stanowiło maksymalnie 40% (króliki) i 52% (szczury) stężenia odnotowanego u matek w 20. dniu ciąży.

Po podaniu doustnym dorawiryna była wydzielana do mleka samic szczurów w okresie laktacji, a jej stężenie w mleku było około 1,5-krotnie większe niż stężenie w osoczu matek.

##### *Lamiwudyna*

W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania lamiwudyny, jednak u królików odnotowano zwiększenie liczby zgonów we wczesnej fazie rozwoju zarodkowego przy stosunkowo niskim narażeniu ogólnoustrojowym w porównaniu z danymi uzyskanymi u ludzi. Nie stwierdzono podobnego efektu u szczurów, nawet przy bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

##### *Dizoproksyl tenofowiru*

W badaniach dotyczących toksycznego działania u szczurów i królików wykazano brak wpływu na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, ciążę oraz cechy płodów. Jednak w badaniu toksyczności stwierdzono, że dizoproksyl tenofowiru powodował zmniejszenie odsetka żywych noworodków oraz ich masy ciała po podaniu dawek toksycznych dla samic.

#### Właściwości rakotwórcze

##### *Dorawiryna*

W długoterminowych badaniach dotyczących właściwości rakotwórczych dorawiryny po podaniu doustnym u myszy i szczurów nie wykazano potencjalnego działania rakotwórczego przy szacowanym narażeniu maksymalnie 6-krotnie (myszy) i 7-krotnie (szczury) większym niż narażenie występujące po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

##### *Lamiwudyna*

W długoterminowych badaniach dotyczących właściwości rakotwórczych, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie wykazano potencjalnego działania rakotwórczego lamiwudyny przy maksymalnie 12-krotnie (myszy) i 57-krotnie (szczury) większym narażeniu niż w przypadku dawki zalecanej u ludzi.

##### *Dizoproksyl tenofowiru*

W badaniach dotyczących wpływu rakotwórczego po podaniu doustnym przeprowadzonych na szczurach i myszach wykazano jedynie niewielką częstość występowania guzów dwunastnicy u myszy po podaniu skrajnie wysokich dawek leku. Prawdopodobieństwo rozwoju takich guzów u człowieka jest nieistotne.

#### Właściwości mutagenne

##### *Dorawiryna*

Wykazano brak genotoksycznego działania dorawiryny w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

### *Lamiwudyna*

W przypadku lamiwudyny stwierdzono działanie mutagenne w badaniach na komórkach chłoniaka L5178Y u myszy oraz działanie klastogenne w badaniu cytogenetycznym z użyciem komórek pochodzących z hodowli limfocytów ludzkich. Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w przeprowadzonych testach bakteryjnych, w badaniu *in vitro* transformacji nowotworowej komórek, w teście mikrojądrowym u szczurów, w badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego u szczurów oraz w teście niekontrolowanej syntezy DNA w hepatocytach szczurów.

### *Dizoproksyl tenofowiru*

Stwierdzono mutagenne działanie dizoproksylu tenofowiru w badaniu *in vitro* na komórkach chłoniaka u myszy, natomiast wynik testu bakteryjnego (Amesa) *in vitro* był ujemny. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy uzyskano wynik ujemny po podaniu dizoproksylu tenofowiru samcom myszy.

### Zaburzenia płodności

#### *Dorawiryna*

Nie wykazano wpływu na płodność, zdolność kojarzenia się w pary ani wczesną fazę rozwoju zarodkowego po podaniu dorawiryny u szczurów przy ekspozycji maksymalnie 7-krotnie większej niż ekspozycja występująca po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

#### *Lamiwudyna*

Lamiwudyna nie wpływała na płodność samic i samców szczurów.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

W badaniach dotyczących toksycznego działania u szczurów i królików wykazano brak wpływu na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, ciążę oraz cechy płodów.

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

#### *Dorawiryna*

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na zwierzętach stosowanie dorawiryny nie wiązało się z występowaniem działań toksycznych.

#### *Lamiwudyna*

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na zwierzętach stosowanie lamiwudyny w wysokich dawkach nie wiązało się z występowaniem toksycznego wpływu na czynność najważniejszych narządów. W najwyższych dawkach obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz sporadyczne przypadki zmniejszenia masy wątroby. Odnotowanymi klinicznie istotnymi działaniami były: obniżenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

#### *Dizoproksyl tenofowiru*

Wynikami badań toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach z poziomem ekspozycji większym lub równym ekspozycji klinicznej, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były zmiany w nerkach i kościach oraz obniżenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczny wpływ na kości objawiał się występowaniem osteomalacji (u małp) oraz zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. BMD, bone mineral density) (u szczurów i psów). Toksyczny wpływ na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występował przy narażeniu co najmniej 5-krotnie przewyższającym narażenie u dzieci i młodzieży lub osób dorosłych. U młodych zakażonych małp toksyczny wpływ na kości wystąpił przy bardzo wysokim narażeniu po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie przewyższającym ekspozycję u ludzi). Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach i małpach wskazały na zależne od substancji zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie z możliwością wtórnego obniżenia gęstości mineralnej kości.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa (E468)  
Octano-bursztynian hypromelozy  
Magnezu stearynian (E470b)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Sodu fumaran stearylowy

#### Otoczka tabletki

Wosk Carnauba (E903)  
Hypromeloza (E464)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Triacetyna (E1518)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnej, szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią. Nie usuwać środka wysuszającego. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

W każdym opakowaniu znajduje się butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. HDPE, high density polyethylene), z zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca środek wysuszający w postaci żelu krzemionkowego.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych
- 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30/09/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.