

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

In elke filmomhulde tablet zit 100 mg doravirine, 300 mg lamivudine (3TC) en 245 mg tenofovirdisoproxil als tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF).

Hulpstof met bekend effect

In elke filmomhulde tablet zit 8,6 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Gele, ovale tablet van 21,59 mm bij 11,30 mm. Aan de ene kant staat het bedrijfslogo en '776', aan de andere kant staat niets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Delstrigo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen die met humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1) geïnfecteerd zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de non-nucleoside-reversetranscriptaseremmers (NNRTI)-klasse, lamivudine of tenofovir (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Delstrigo is ook geïndiceerd voor de behandeling van jongeren van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 35 kg die zijn geïnfecteerd met hiv-1 zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse, lamivudine of tenofovir en die toxiciteiten hebben ondervonden die het gebruik van andere regimes die geen tenofovirdisoproxil bevatten, onmogelijk maken (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet alleen worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosering Delstrigo is één 100/300/245 mg tablet eenmaal daags. De tablet moet via de mond worden ingenomen. Het mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Dosisaanpassing

Als Delstrigo tegelijk wordt toegediend met rifabutine, moet de doravirine-dosis worden verhoogd naar twee keer per dag 100 mg. Dit kan door het toevoegen van één tablet van 100 mg doravirine (als monotherapie). Deze moet ongeveer 12 uur na de dosis Delstrigo worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Het tegelijk toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde doravirine-concentraties worden verwacht. Indien het tegelijk toedienen met andere matige

CYP3A-inductoren (bv. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet kan worden voorkomen, dan moet één tablet doravirine van 100 mg dagelijks worden ingenomen. De doravirine moet ongeveer 12 uur na de dosis van Delstrigo worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Indien de patiënt een dosis Delstrigo mist binnen de 12 uur dat het middel normaal gesproken moet worden ingenomen, dan moet de patiënt Delstrigo zo spoedig mogelijk innemen. Het normale doseringsschema moet hierna worden hervat. Indien een patiënt een dosis van Delstrigo met meer dan 12 uur mist, dan moet de patiënt de gemiste dosis niet innemen. De eerstvolgende dosis moet op de normale geplande tijd worden ingenomen. De patiënt moet geen 2 doses tegelijkertijd innemen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van doravirine, lamivudine en tenofovirdisoproxil bij patiënten die 65 jaar en ouder zijn. Er is geen aanwijzing dat oudere patiënten een andere dosering nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2). Aanbevolen wordt extra voorzichtig te zijn met deze leeftijdsgroep vanwege leeftijdsgebonden veranderingen, zoals een vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Delstrigo nodig bij patiënten met een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Start Delstrigo niet bij patiënten met een geschatte $\text{CrCl} < 50$ ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Staak Delstrigo indien de geschatte CrCl tot onder de 50 ml/min daalt (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis moet het doseringsinterval van lamivudine en tenofovirdisoproxil worden aangepast. Dit kan niet bereikt worden met de combinatietablet (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Het is niet bekend of de blootstelling aan doravirine toeneemt bij patiënten met een ernstig leverfunctiestoornis. Wees daarom voorzichtig bij het toedienen van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Delstrigo bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Delstrigo moet eenmaal daags oraal worden ingenomen. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige enzyminductoren van cytochroom P450 CYP3A zijn, is gecontra-indiceerd. Deze zullen naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine veroorzaken die de effectiviteit van Delstrigo kunnen verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Deze geneesmiddelen omvatten onder meer het volgende:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifampicine, rifapentine
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- mitotaan
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NNRTI-substituties en gebruik van doravirine

Doravirine is niet geëvalueerd bij patiënten met eerder virologisch falen op enige andere antiretrovirale behandeling. NNRTI-geassocieerde mutaties die tijdens de screening werden aangetroffen, maakten deel uit van uitsluitingscriteria in de fase 2b/3-onderzoeken. Er is geen breekpunt vastgesteld voor een reductie in gevoeligheid, wegens de verscheidene NNRTI-substituties, die in verband staan met een reductie van de klinische werkzaamheid (zie rubriek 5.1). Er is niet voldoende klinisch bewijs om het gebruik van doravirine te rechtvaardigen bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met bewijs van resistentie tegen de NNRTI-klasse.

Ernstige huidreacties (*severe cutaneous adverse reactions*: SCAR's)

Ernstige huidreacties (SCAR's) zijn gemeld tijdens de postmarketing-ervaring met doravirine-bevattende behandelingen (zie rubriek 4.8). Dit kunnen onder andere het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn. Bij het voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen. Ze moeten goed gecontroleerd worden op huidreacties. Stop meteen met een doravirine-bevattende behandeling als tekenen en symptomen optreden die duiden op deze bijwerkingen. Overweeg een alternatieve behandeling (wanneer van toepassing). De klinische status moet nauwlettend gevolgd worden en er moet een passende behandeling worden gestart. Als de patiënt een ernstige bijwerking krijgt zoals TEN tijdens gebruik van doravirine-bevattende behandeling, mag deze behandeling bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Ernstige acute exacerbatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hiv-1 en HBV

Alle patiënten met hiv-1 moeten getest worden op de aanwezigheid van het hepatitis B-virus (HBV) voor het starten van antiretrovirale therapie.

Ernstige acute exacerbaties van hepatitis B (bijvoorbeeld leverdecompensatie en leverfalen) zijn gemeld bij patiënten die met zowel hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn en gestopt zijn met lamivudine of tenofovirdisoproxil. Lamivudine of tenofovirdisoproxil zijn twee van de bestanddelen van Delstrigo. Patiënten die zowel met hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn, moeten nauwlettend gemonitord worden met zowel klinische als laboratorium follow-up gedurende ten minste enkele maanden na het beëindigen van de behandeling met Delstrigo. In voorkomend geval kan het starten van antihepatitis B-behandeling gerechtvaardigd zijn. Dit is in het bijzonder het geval bij patiënten met een leveraandoening in een gevorderd stadium of cirrose, aangezien exacerbatie van hepatitis na de behandeling tot leverdecompensatie en leverfalen kan leiden.

Nieuw ontstaan van of verergering van een nierfunctiestoornis

Verminderde nierfunctie, waaronder gevallen van acuut nierfalen en het syndroom van Fanconi (schade aan de niertubuli met ernstige hypofosfatemie) is gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil is een bestanddeel van Delstrigo.

Delstrigo moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld hoog gedoseerde of meervoudige niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID's] (zie rubriek 4.5). Gevallen van acuut nierfalen na het starten van hoog gedoseerde of meervoudige NSAID's zijn gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten met risicofactoren voor nierfalen, en die op

tenofoviridisoproxil stabiel leken. Sommige patiënten moesten in het ziekenhuis worden opgenomen en niervervangende therapie ondergaan. Alternatieven voor NSAID's moeten, indien nodig worden overwogen bij patiënten met een risico op nierdisfunctie.

Aanhoudende of steeds erger wordende pijn in de botten, pijn in de ledematen, fracturen en/of spierpijn of -zwakte kunnen verschijnselen zijn van proximale niertubulopathie. Dit zijn redenen voor evaluatie van de nierfunctie bij risicopatiënten.

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de geschatte CrCl te beoordelen voordat de behandeling gestart wordt en wanneer klinisch aangewezen tijdens de behandeling met Delstrigo. Bij patiënten met een risico op nierdisfunctie, inclusief patiënten met niervoorvallen onder behandeling met adefovirdipivoxil, wordt aanbevolen om de geschatte CrCl, serumfosfor, glucose en eiwit in de urine te bepalen voordat er met Delstrigo gestart wordt. Frequentere controle van de nierfunctie moet op geleide van de medische toestand van de patiënt te worden uitgevoerd tijdens de behandeling met Delstrigo.

Lamivudine en tenofoviridisoproxil worden voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Delstrigo moet gestopt worden indien de geschatte CrCl onder de 50 ml/min daalt. Een aanpassing van het doseringsinterval voor lamivudine en tenofoviridisoproxil kan immers niet bereikt worden met de vaste doses in de combinatietablet (zie rubriek 4.2).

Botverlies en mineralisatiedefecten

Botmineraaldichtheid

In klinische onderzoeken bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen werd tenofoviridisoproxil gerelateerd aan enigszins grotere afnames in botmineraaldichtheid ('BMD', *bone mineral density*) en toenames in biochemische markers voor botmetabolisme. Dit wijst op een toegenomen bot-turnover in vergelijking met referentiemiddelen. De parathyroïdhormoonspiegels in het serum en 1,25-vitamine D-waarden waren ook hoger bij proefpersonen die tenofoviridisoproxil ontvingen. In andere onderzoeken (prospectief en transversaal) werden de sterkste dalingen in BMD waargenomen bij patiënten die behandeld werden met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling met een gebooste proteaseremmer.

Botafwijkingen (soms bijdragend aan fracturen) kunnen in verband worden gebracht met proximale niertubulopathie.

De effecten van aan tenofoviridisoproxil gerelateerde veranderingen in BMD en biochemische markers op de botgezondheid op lange termijn en het risico op toekomstige fracturen zijn onbekend. Neem beoordeling van BMD in overweging voor met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van pathologische fracturen of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies. Alhoewel het effect van aanvulling van calcium en vitamine D niet werd onderzocht, kan een dergelijke aanvulling voor alle patiënten bevorderlijk zijn. Indien men botafwijkingen vermoedt, moet het juiste advies verkregen worden.

Mineralisatiedefecten

Gevallen van osteomalacie gerelateerd aan proximale niertubulopathie, zich manifesterend als botpijn of pijn in de ledematen en die kunnen bijdragen aan fracturen, zijn gemeld in samenhang met het gebruik van tenofoviridisoproxil. Gewrichtspijn en spierpijn of spierzwakte zijn ook gemeld in gevallen van proximale niertubulopathie. Hypofosfatemie en osteomalacie secundair aan proximale niertubulopathie dienen overwogen te worden bij patiënten met een risico op nierdisfunctie die aanhoudende of verergerende bot- of spiersymptomen vertonen, terwijl zij producten ontvangen die tenofoviridisoproxil bevatten (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met andere antivirale middelen

Dien doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil niet tegelijk toe met andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, of met geneesmiddelen die tenofoviridisoproxil bevatten, of

tenofoviralfenamide, of met adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.5). Dien doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil niet toe met doravirine, tenzij dit nodig is vanwege een dosisaanpassing (bijvoorbeeld met rifabutine) (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gebruik met CYP3A-inductoren

Wees voorzichtigheid bij het voorschrijven van doravirine in combinatie met geneesmiddelen die de blootstelling aan doravirine kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Immuunreactiveringssyndroom

Immuunreactiveringssyndroom is gemeld bij patiënten die behandeld werden met antiretrovirale combinatietherapie. Tijdens de beginfase van antiretrovirale combinatietherapie kunnen patiënten bij wie het immuunsysteem reageert een inflammatoire reactie op indolente of residuele opportunistische infecties ontwikkelen (waaronder *Mycobacterium avium*-infectie, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonie [PCP], of tuberculose). Hierdoor kan verdere evaluatie en behandeling nodig zijn.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves, auto-immuunhepatitis, polymyositis, en het Guillain-Barré-syndroom) is ook gemeld dat ze in een setting van immuunreactivering optreden; de tijd tot het ontstaan van de ziekte is echter variabel en ze kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Lactose

Delstrigo bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Delstrigo is een complete kuur voor de behandeling van hiv-1-infectie; dien Delstrigo daarom niet met andere antiretrovirale geneesmiddelen toe. Informatie over mogelijke geneesmiddeleninteracties met andere antiretrovirale geneesmiddelen wordt niet verstrekt.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Delstrigo bevat doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil. Daarom is iedere interactie die voor elk bestanddeel afzonderlijk vastgesteld wordt, van toepassing op Delstrigo. Deze interacties zijn opgenomen in tabel 1.

Effecten van andere geneesmiddelen op doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil

Doravirine

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, beïnvloeden naar verwachting de klaring van doravirine (zie rubriek 5.2). Dien doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil niet tegelijk toe met geneesmiddelen die krachtige CYP3A-enzyminductoren zijn, aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden, die de effectiviteit van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Het gelijktijdig toedienen met de matige CYP3A-inductor rifabutine verlaagde de doravirineconcentraties (zie tabel 1). Wanneer Delstrigo gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil, een dosis doravirine 100 mg gegeven worden (zie rubriek 4.2).

Het gelijktijdig toedienen van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd maar verlaagde doravirineconcentraties worden verwacht. Indien het

gelijktijdig toedienen met andere matige CYP3A-inductoren (bv. debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet vermeden kan worden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na het toedienen van de dosis doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil, een dosis van 100 mg doravirine gegeven te worden (zie rubriek 4.2).

Het gelijktijdig toedienen van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil en geneesmiddelen die CYP3A-remmers zijn kan tot verhoogde plasmaconcentraties van doravirine leiden. Er is echter geen dosisaanpassing nodig wanneer doravirine gelijktijdig met CYP3A-remmers wordt toegediend.

Lamivudine

Omdat lamivudine voornamelijk door de nieren uitgescheiden wordt door middel van een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, of die concurreren voor actieve tubulaire secretie, de serumconcentraties van lamivudine verhogen.

Tenofoviridisoproxil

Omdat tenofovir voornamelijk door de nieren uitgescheiden wordt door middel van een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of die concurreren voor actieve tubulaire secretie via OAT1, OAT3 of MRP4, de serumconcentraties van tenofovir verhogen.

Vanwege het bestanddeel tenofoviridisoproxil in doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil moet gelijktijdig gebruik of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen worden vermeden. Sommige voorbeelden zijn, maar zijn niet beperkt tot, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglycosides (bv. gentamicine) en hooggedoseerde of meervoudige NSAID's (zie rubriek 4.4).

Effecten van doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil op andere geneesmiddelen

Doravirine

Een dosis doravirine van 100 mg eenmaal daags zal waarschijnlijk geen klinisch relevant effect hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die afhankelijk zijn van transporteiwitten voor absorptie en/of eliminatie of die gemetaboliseerd worden door CYP-enzymen.

Echter, gelijktijdige toediening van doravirine en het gevoelige CYP3A-substraat midazolam resulteerde echter in een afname van de blootstelling aan midazolam met 18 %. Dit wijst erop dat doravirine mogelijk een zwakke CYP3A-inductor is. Wees daarom voorzichtig bij gelijktijdige toediening van doravirine en geneesmiddelen die gevoelige CYP3A-substraten zijn, met bovendien een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld tacrolimus en sirolimus).

Lamivudine

Lamivudine remt of induceert geen CYP-enzymen.

Tenofovir

Gebaseerd op de resultaten van *in vitro*-experimenten en de bekende eliminatieroute van tenofovir is de kans op CYP-gemedieerde interacties tussen tenofovir en andere geneesmiddelen laag.

Interactietabel

In tabel 1 worden de reeds vastgestelde en andere mogelijke geneesmiddeleninteracties met de afzonderlijke bestanddelen van Delstrigo vermeld, maar de tabel is niet volledig (toename is aangegeven als ↑, afname is aangegeven als ↓ en geen verandering als ↔). Voor mogelijke geneesmiddeleninteracties met tenofoviridisoproxil of lamivudine, zie rubrieken 4.4 en 5.2.

Tabel 1: Interacties tussen de afzonderlijke bestanddelen van Delstrigo en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil
Zuurreducerende middelen		
antacidum (aluminium en magnesiumhydroxide orale suspensie) (20 ml SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
omeprazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Remmers van angiotensineconverterende enzymen		
lisinopril	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil Verwacht: ↔ lisinopril	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anti-androgenen		
enzalutamide	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Anticonvulsiva		
carbamazepine oxcarbazepine fenobarbital fenytoïne	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Antidiabetica		
metformine (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antidiarreemiddelen		
telotristat-ethyl	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Anti-jichtmiddelen en uricosurica		
lesinurad	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antimycobacteriële middelen		
Enkelvoudige dosis rifampicine (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) Meervoudige dosis rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,91 (0,78, 1,06) C _{max} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01) ↓ doravirine AUC 0,12 (0,10, 0,15) C _{max} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
rifapentine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,50 (0,45, 0,55) C _{max} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Inductie van CYP3A)	Indien doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis van doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antineoplastica		
mitotaan	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Azool-antimycotica		
ketoconazol (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3,06 (2,85, 3,29) C _{max} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Calciumkanaalblokkers		
diltiazem verapamil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Behandeling van cystische fibrose		
lumacaftor	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Endothelinereceptorantagonisten		
bosentan	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)</p>	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antivirale middelen tegen hepatitis C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD)	<p>↑ doravirine AUC 1,56 (1,45, 1,68) C_{max} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Remming van CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C_{max} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD)	<p>↔ doravirine AUC 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13, 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80, 1,06) C_{max} 0,91 (0,80, 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91, 1,18) C_{max} 0,89 (0,79, 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C_{max} 1,03 (0,97, 1,09)</p> <p>Verwacht: ↑ tenofovir</p>	Controleer patiënten die doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil tegelijk met ledipasvir/sofosbuvir ontvangen, op bijwerkingen van tenofovir-disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↔ doravirine ↑ tenofovir</p>	Controleer patiënten die doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil tegelijk met sofosbuvir/velpatasvir ontvangen, op bijwerkingen van tenofovir-disoproxil.
sofosbuvir	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↔ doravirine</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
daclatasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir +/- ritonavir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A wegens ritonavir)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
dasabuvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
glecaprevir, pibrentasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ribavirine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Kruidensupplementen		
sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antivirale middelen tegen hiv		
tenofovirdisoproxil (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
lamivudine + tenofovir-disoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	<p>↔ doravirine AUC 0,96 (0,87, 1,06) C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83, 1,06)</p> <p>↔ lamivudine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C_{max} 0,92 (0,81, 1,05)</p> <p>↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97, 1,28) C_{max} 1,17 (0,96, 1,42)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Immunosuppressiva		
tacrolimus sirolimus	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Remming van CYP3A)</p>	Controleer de concentraties van tacrolimus en sirolimus in het bloed aangezien de dosering van deze middelen mogelijk moet worden aangepast.
Kinaseremmers		
dabrafenib	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)</p>	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Diversen		
sorbitol-oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	<p>Enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing 300 mg</p> <p>lamivudine AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %</p>	Vermijd, indien mogelijk, chronische gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil met geneesmiddelen die sorbitol of andere poly-alcoholen met osmotische werking bevatten (bv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overweeg frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
Opioïde analgetica		
methadon (20-200 mg QD geïndividualiseerde dosis, doravirine 100 mg QD)	<p>↓ doravirine AUC 0,74 (0,61, 0,90) C_{max} 0,76 (0,63, 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63, 1,03)</p> <p>↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90, 1,01) C_{max} 0,98 (0,93, 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90, 1,06) C_{max} 0,97 (0,91, 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig.
buprenorfine naloxon	<p>Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil.</p> <p>Verwacht: ↔ buprenorfine ↔ naloxon</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Orale anticonceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94, 1,03) C _{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14, 1,28) C _{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
norgestimaat/ethinylestradiol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ norgestimaat/ethinylestradiol	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Psychostimulantia		
modafinil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Sedativa/hypnotica		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Statines		
atorvastatine (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
rosuvastatine simvastatine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags) *AUC _{0-∞} voor enkelvoudige dosis, AUC ₀₋₂₄ voor eenmaal daags.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van doravirine bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 3.000 resultaten van het eerste trimester) die het afzonderlijke werkzame bestanddeel lamivudine gebruiken samen met andere antiretrovirale geneesmiddelen wijst niet op misvormende toxiciteit. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsresultaten) wijst niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit bij gebruik van tenofovir-disoproxil.

Antiretroviral pregnancy registry (register voor zwangerschap bij gebruik van antiretrovirale middelen)

Om de gevolgen voor moeder en foetus te controleren bij patiënten die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan antiretrovirale middelen, is een *Antiretroviral Pregnancy Registry* opgezet. Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in dit register in te schrijven.

De resultaten van dieronderzoek met doravirine wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De resultaten van dieronderzoek met tenofovirdisoproxil wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit dieronderzoek met lamivudine blijkt een toename in vroegtijdige embryonale sterfte bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Overdracht van lamivudine in de placenta blijkt voor te komen bij mensen. Lamivudine kan cellulaire DNA-replicatie remmen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om Delstrigo niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doravirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat doravirine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Bij pasgeborenen/zuigelingen die moedermelk krijgen van vrouwen die onder behandeling staan is lamivudine aangetoond. Gebaseerd op meer dan 200 moeder-kindparen onder behandeling voor hiv, zijn de serumconcentraties van lamivudine bij met moedermelk gevoede zuigelingen van moeders die voor hiv behandeld worden, zeer laag (< 4 % van de maternale serumconcentraties) en nemen ze geleidelijk af tot niet vast te stellen niveaus tegen de tijd dat zuigelingen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van lamivudine wanneer het wordt toegediend bij baby's die jonger dan drie maanden oud zijn.

Tenofovir wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Delstrigo op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek wijzen niet op schadelijke effecten van doravirine, lamivudine of tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die hoger zijn dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Delstrigo heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Informeer patiënten dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn tijdens de behandeling met Delstrigo (zie rubriek 4.8). Houd hier rekening mee wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of diens vermogen om machines te bedienen beoordeeld wordt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (4 %) en hoofdpijn (3 %). Deze zijn gemeld in fase 3-klinische onderzoeken met doravirine plus 2 nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

De bijwerkingen met doravirine plus 2 NRTI's in de fase 3 onderzoeken (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT en DRIVE AHEAD) en postmarketing-ervaring staan hieronder gerangschikt op lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 2: Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen in verband met doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil

Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden	pustuleuze rash
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	neutropenie*, anemie*, trombocytopenie*
Zeer zelden	erythroblastopenie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	hypofosfatemie, hypokaliëmie*
Zelden	hypomagnesiëmie, lactaatacidose*
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, insomnia ¹
Soms	nachtmerrie, depressie ² , angst ³ , prikkelbaarheid, verwarde toestand, zelfmoordgedachte
Zelden	agressie, hallucinatie, aanpassingsstoornis, veranderde stemming, somnambulisme
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie
Soms	aandachtsstoornis, geheugenverlies, paresthesie, hypertonie, slaap van slechte kwaliteit
Zeer zelden	perifere neuropathie (of paresthesie)*
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	hoesten*, nasale symptomen*
Zelden	dyspneu, tonsillaire hypertrofie
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak	nausea, diarree, abdominale pijn ⁴ , braken, flatulentie
Soms	obstipatie, abdominaal ongemak ⁵ , abdominale distensie, dyspepsie, zachte ontlasting ⁶ , maag-darmstelselmotiliteitsaandoening ⁷ , pancreatitis*
Zelden	rectale tenesmus
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	hepatische steatose*, hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	alopecia*, rash ⁸
Soms	pruritus
Zelden	dermatitis allergisch, rosacea, angio-oedeem*

Frequentie	Bijwerkingen
Niet bekend	toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	spieraandoeningen*
Soms	myalgie, artralgie, rabdomyolyse* [†] , spierzwakte* [†]
Zelden	skeletspierstelselpijn, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en soms bijdragend aan fracturen)*, myopathie*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	verhoogde creatinine*, proximale niertubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi)*
Zelden	acuut nierletsel, nieraandoening, urinewegsteen, nefrolithiase, acuut nierfalen*, nierfalen*, acute tubulaire necrose*, nefritis (waaronder acuut interstitieel)*, nefrogene diabetes insipidus*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, koorts*
Soms	asthenie, malaise
Zelden	pijn op de borst, koude rillingen, pijn, dorst
Onderzoeken	
Vaak	alanineaminotransferase verhoogd ⁹
Soms	aspartaataminotransferase verhoogd, lipase verhoogd, amylase verhoogd, hemoglobine verlaagd
Zelden	bloedcreatinenkinase verhoogd

* Deze bijwerking werd niet geïdentificeerd als bijwerking van doravirine in de fase 3-klinische onderzoeken (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), maar staat vermeld als bijwerking in deze tabel op basis van de Samenvatting van productkenmerken van 3TC en/of TDF. De hoogste frequentie categorie in de Samenvatting van productkenmerken van 3TC en/of TDF is toegepast.

[†] Deze bijwerking kan voorkomen als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt geen oorzakelijk verband gezien met tenofoviridisoproxil in de afwezigheid van deze aandoening.

¹ insomnie omvat: insomnie, initiële insomnie en slaapprobleem.

² depressie omvat: depressie, zwaarmoedige stemming, depressieve stoornis en persisterende depressieve stoornis.

³ angst omvat: angst en gegeneraliseerde angststoornis.

⁴ abdominale pijn omvat: abdominale pijn en bovenbuikpijn.

⁵ abdominaal ongemak omvat: abdominaal ongemak en epigastrisch ongemak.

⁶ zachte ontlasting omvat: zachte ontlasting en afwijkende ontlasting.

⁷ maag-darmstelselmotiliteitsaandoening omvat: maag-darmstelselmotiliteitsaandoening en frequente stoelgang.

⁸ rash omvat: rash, vlekkerige rash, erythematuze rash, gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash en urticaria.

⁹ alanineaminotransferase verhoogd omvat: alanineaminotransferase verhoogd en hepatocellulair letsel.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat met CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Melkzuuracidose

Er zijn gevallen van melkzuuracidose gemeld met tenofoviridisoproxil als monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Vatbare patiënten zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend

is dat deze melkzuuracidose induceren, lopen een verhoogd risico op ernstige melkzuuracidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

Ernstige huidreacties (SCAR's)

Ernstige huidreacties (SCAR's), zoals toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld in verband met doravirine-bevattende behandelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

De veiligheid van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil is beoordeeld bij 45 pediatrische patiënten tot en met week 48 in een open-label onderzoek (IMPAACT 2014 (Protocol 027)). De met hiv-1 geïnfecteerde patiënten waren virologisch onderdrukt of niet eerder behandeld en waren 12 tot < 18 jaar. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische proefpersonen was vergelijkbaar met dat voor volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doravirine

Er is geen informatie over mogelijke acute klachten en verschijnselen van een overdosering doravirine.

Lamivudine

Omdat een verwaarloosbare hoeveelheid lamivudine verwijderd werd via (een 4 uur durende) hemodialyse, continue ambulante peritoneale dialyse en automatische peritoneale dialyse, is het niet bekend of continue hemodialyse klinische voordelen bij een overdosis lamivudine zou opleveren.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil wordt op een efficiënte manier verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54 %. Na een enkelvoudige dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil wordt ongeveer 10 % van de toegediende dosis tenofovir verwijderd door een 4 uur durende hemodialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J05AR24

Werkingsmechanisme

Doravirine

Doravirine is een pyridinon non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer van hiv-1. Het remt hiv-1-replicatie door niet-competitieve remming van hiv-1 reversetranscriptase (RT). Doravirine remt niet de menselijke cellulaire DNA-polymerases α , β , en de mitochondriale DNA-polymerase γ .

Lamivudine

Lamivudine is een nucleosideanaloog. Intracellulair wordt lamivudine gefosforyleerd tot zijn actieve 5'-trifosfaat-metabooliet, lamivudinetrifosfaat (3TC-TP). Het belangrijkste werkingsmechanisme van

3TC-TP is remming van RT via terminatie van de DNA-keten na het opnemen van de nucleotide-analoog.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil is een acyclische nucleoside-fosfonaat di-ester-analoog van adenosinemonofosfaat. Tenofovirdisoproxil heeft initiële di-ester-hydrolyse nodig voor het omzetten naar tenofovir en volgende fosforyleringen door cellulaire enzymen om tenofovirdifosfaat te vormen. Tenofovirdifosfaat remt de activiteit van hiv-1 RT door met het natuurlijke substraat desoxyadenosine 5'-trifosfaat te concurreren en, na opname in het DNA, door terminatie van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van DNA-polymerases α , β , en mitochondriale DNA-polymerase γ bij zoogdieren.

Antivirale activiteit in celcultuur

Doravirine

Doravirine toonde een EC₅₀-waarde van 12,0±4,4 nM tegen hiv-1 wild-type laboratoriumstammen bij tests in aanwezigheid van 100% normaal humaan serum bij gebruik van MT4-GFP reporter cellen. Doravirine toonde antivirale activiteit tegen een brede reeks primaire hiv-1-isolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H). De EC₅₀-waarden varieerden van 1,2 nM tot 10,0 nM. Er werd geen antagonisme van de antivirale activiteit van doravirine waargenomen in combinatie met lamivudine en tenofovirdisoproxil.

Lamivudine

De antivirale activiteit van lamivudine tegen hiv-1 werd beoordeeld in een aantal cellijnen, waaronder monocyt en perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's, peripheral blood mononuclear cells). Er werd gebruik gemaakt van standaard gevoeligheidstesten. EC₅₀-waarden waren tussen de 0,003 tot 15 microM (1 microM = 0,23 microgram per ml). De mediane EC₅₀-waarden van lamivudine waren 60 nM (bereik: 20 tot 70 nM), 35 nM (bereik: 30 tot 40 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 90 nM), 20 nM (bereik: 3 tot 40 nM), 30 nM (bereik: 1 tot 60 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 70 nM), 30 nM (bereik: 3 tot 70 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 90 nM) tegen respectievelijk hiv-1 clades A-G en groep O-virussen (n = 3 behalve n = 2 voor clade B). Ribavirine (50 microM) gebruikt bij de behandeling van chronische HCV-infectie zorgde voor een 3,5-voudige daling in de anti-hiv-1-activiteit van lamivudine in MT-4-cellen.

Tenofovirdisoproxil

De antivirale activiteit van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in T-lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocyt-/macrofaagcellen en perifere bloedlymfocyten. De EC₅₀-waarden voor tenofovir varieerden van 0,04–8,5 microM. Tenofovir vertoonde antivirale activiteit in celcultuur tegen hiv-1-clades A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,5-2,2 microM).

Resistentie

In celcultuur

Doravirine

Doravirine-resistente stammen werden geselecteerd in celcultuur afkomstig van wild-type hiv-1 van verschillende oorsprong en subtypes, evenals NNRTI-resistente hiv-1. Waargenomen opkomende aminozuursubstituties in RT omvatten: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L en Y318F. De substituties V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L en Y318F gaven 3,4- tot 70-voudige reducties in gevoeligheid voor doravirine. Y318F in combinatie met V106A, V106M, V108I of F227C gaf grotere verlagingen in gevoeligheid voor doravirine dan Y318F alleen, dit gaf een 10-voudige reductie in gevoeligheid voor doravirine. Veelvoorkomende NNRTI-resistente mutaties (K103N, Y181C) werden niet in het *in vitro* onderzoek geselecteerd. V106A (wat resulteert in een x-voudige verandering van rond de 19) verscheen als een initiële substitutie in subtype B-virus, en V106A of -M in subtype A- en -C-virus. Vervolgens verschenen F227(L/C/V) of L234I naast V106-substituties (dubbele mutanten resulterend in een x-voudige verandering van > 100).

Lamivudine

Lamivudine-resistente varianten van hiv-1 zijn geselecteerd in celcultuur en in met lamivudine behandelde proefpersonen. Uit genotypische analyse bleek dat de resistentie het resultaat was van een specifieke aminozuursubstitutie in de hiv-1 RT op codon 184 waarbij de methionine verandert in of isoleucine of valine (M184V/I).

Tenofoviridisoproxil

Hiv-1-isolaten geselecteerd door tenofovir hadden een expressie van K65R-substitutie in hiv-1 RT. Deze vertoonden een 2-4-voudige reductie in gevoeligheid voor tenofovir. Bovendien is een K70E-substitutie in hiv-1 RT geselecteerd door tenofovir. Deze resulteert in een gering verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofovir.

In klinische onderzoeken

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

Doravirine

In de fase 3-onderzoeken DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD werden niet eerder behandelde patiënten (n = 747) geïnccludeerd, waarbij de volgende NNRTI-substituties deel uitmaakten van de uitsluitingscriteria: 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.

De volgende *de novo*-resistentie werd waargenomen in de resistentie-analyse-subset (proefpersonen met hiv-1 RNA groter dan 400 kopieën per ml bij virologisch falen of voortijdig beëindigen van het onderzoek en in bezit zijnde van resistentiegegevens).

Tabel 3: Ontwikkeling van resistentie tot week 96 binnen protocol-gedefinieerd-virologisch-falen-populatie + vroege-stopzetting-populatie

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI's* (383)	DRV+r +NRTI's* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesvol genotype, n	15	18	32	33
Genotypische resistentie tegen				
DOR of controle (DRV of EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI backbone	2**	0	6	5
alleen M184I/V	2	0	4	4
alleen K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI in DOR-groep: FTC/TDF (333) of ABC/3TC (50); NRTI in DRV+r-groep: FTC/TDF (335) of ABC/3TC (48)				
**Proefpersonen ontvingen FTC/TDF				
ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Opkomende doravirine-gerelateerde resistentiesubstituties in RT omvatten een of meer van het volgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, en Y318Y/F.

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

Patiënten met virologische onderdrukking zonder therapiefalen in de anamnese (N=670) werden opgenomen in het DRIVE-SHIFT-onderzoek (zie hierna onder 'Klinische ervaring').

Gedocumenteerde afwezigheid van genotypische resistentie tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (vóór het starten van de eerste behandeling) was een van de inclusiecriteria voor patiënten die geswitcht werden van een regime op basis van protease- of integraseremmers. Uitgesloten NNRTI-substituties waren zoals hierboven vermeld (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD), met uitzondering van RT-substituties K103N, G190A en Y181C (geaccepteerd in DRIVE-SHIFT).

Genotypische resistentiebepaling voorafgaand aan de behandeling was niet vereist voor patiënten die switchten van een regime op basis van NNRTI's.

Geen van de proefpersonen in het klinische DRIVE-SHIFT-onderzoek ontwikkelde genotypische of fenotypische resistentie tegen DOR, 3TC of TDF tijdens de eerste 48 weken (directe switch, N=447) of 24 weken (uitgestelde switch, N=209) van de behandeling met Delstrigo. Eén proefpersoon ontwikkelde een RT-M184M/I-mutatie en fenotypische resistentie tegen 3TC en FTC tijdens behandeling met hun basisregime. Bij geen van de 24 proefpersonen (11 directe switch, 13 uitgestelde switch) met NNRTI-mutaties bij aanvang (RT K103N, G190A of Y181C) werd virologisch falen geconstateerd tot en met week 48 of bij het staken van de behandeling.

Pediatrische proefpersonen

In het klinische onderzoek IMPAACT 2014 (Protocol 027) voldeed geen enkele proefpersoon die bij aanvang virologisch onderdrukt was, aan de criteria voor resistentieanalyse. Eén niet eerder behandelde proefpersoon werd geëvalueerd op de ontwikkeling van resistentie. Deze proefpersoon voldeed aan de in het protocol gedefinieerde virologische faalcriteria (gedefinieerd als 2 opeenvolgende plasma hiv-1 RNA-testresultaten ≥ 200 kopieën/ml) in of na week 24; er werd geen opkomende genotypische of fenotypische resistentie tegen doravirine, lamivudine of tenofovir gedetecteerd.

Kruisresistentie

Er is geen significante kruisresistentie aangetoond tussen doravirine-resistente hiv-1-varianten en lamivudine/emtricitabine of tenofovir of tussen lamivudine- of tenofovir-resistente varianten en doravirine.

Doravirine

Doravirine is geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten met NNRTI-resistentie (K103N n = 7, G190A n = 1); alle patiënten werden onderdrukt tot < 40 kopieën/ml in week 48. Een breekpunt voor een afname in gevoeligheid, veroorzaakt door verschillende NNRTI-substituties, wat geassocieerd wordt met een afname in klinische werkzaamheid, is niet vastgesteld.

Hiv-1-laboratoriumstammen die de meest voorkomende NNRTI-gerelateerde mutaties K103N, Y181C, of substituties K103N/Y181C in RT hebben, vertonen een afname in gevoeligheid voor doravirine van minder dan drievoudig in vergelijking met het wild-type virus bij beoordeling in aanwezigheid van 100 % normaal humaan serum. In *in vitro*-onderzoeken kon doravirine de volgende NNRTI-geassocieerde substituties onderdrukken: K103N, Y181C en G190A bij klinisch relevante concentraties.

Een panel van 96 diverse klinische isolaten die NNRTI-geassocieerde mutaties bevatten, werd beoordeeld op gevoeligheid voor doravirine in de aanwezigheid van 10 % serum van runderfoetussen. Klinische isolaten die de Y188L-substitutie of V106-substituties in combinatie met A98G, H221Y, P225H, F227C of Y318F bevatten, vertoonden een meer dan honderdvoudig verminderde gevoeligheid voor doravirine. Andere substituties leverden een x-voudige verandering van 5-10 op (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). De klinische relevantie van een 5-10-voudige afname in gevoeligheid is onbekend.

Behandelingsgerelateerde doravirine-resistentie-gerelateerde substituties kunnen kruisresistentie tegen efavirenz, rilpivirine, nevirapine en etravirine geven. Van de 8 proefpersonen die in de centrale onderzoeken hoge resistentie tegen doravirine ontwikkelden, hadden er 6 fenotypische resistentie tegen EFV en nevirapine, 3 tegen rilpivirine en 3 hadden gedeeltelijke resistentie tegen etravirine gebaseerd op de Monogram Phenosense test.

Lamivudine

Er is kruisresistentie bij NRTI's waargenomen. De M184I/V lamivudine-resistentie-substitutie geeft resistentie tegen emtricitabine. Lamivudine-resistente hiv-1-mutanten waren ook kruisresistent tegen

didanosine (ddI). Bij sommige proefpersonen die behandeld werden met zidovudine plus didanosine hebben zich isolaten ontwikkeld die resistent zijn tegen meerdere RT-remmers, waaronder lamivudine.

Tenofovirdisoproxil

Er is kruisresistentie bij NRTI's waargenomen. De K65R-substitutie bij hiv-1 RT geselecteerd door tenofovir is ook geselecteerd bij sommige met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die met abacavir of didanosine behandeld werden. Hiv-1-isolaten met de K65R-substitutie vertoonden ook gevoeligheid voor emtricitabine en lamivudine. Kruisresistentie onder deze NRTI's kan daarom voorkomen bij patiënten bij wie het virus de K65R-substitutie heeft. De K70E-substitutie klinisch geselecteerd door tenofovirdisoproxil resulteert in een verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine en tenofovir. Hiv-1-isolaten van patiënten (n = 20) bij wie hiv-1 zorgde voor expressie van gemiddeld 3 zidovudine-geassocieerde RT-aminozuursubstituties (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F of K219Q/E/N), vertoonden een 3,1-voudige daling in de gevoeligheid voor tenofovir. Proefpersonen bij wie het virus zorgde voor expressie van een L74V RT-substitutie zonder met zidovudineresistentie-geassocieerde substituties (n = 8) hadden een verminderde respons op tenofovirdisoproxil. Er zijn weinig gegevens beschikbaar voor patiënten bij wie het virus zorgde voor een expressie van een Y115F-substitutie (n = 3), Q151M-substitutie (n = 2), of T69-insertie (n = 4) in hiv-1 RT. Zij vertoonden in klinische onderzoeken allemaal een verminderde respons.

Klinische ervaring

Niet eerder behandelde volwassen proefpersonen

De werkzaamheid van doravirine is gebaseerd op de analyses van gegevens gedurende 96 weken van twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase 3-onderzoeken, (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD) bij ART-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen (n = 1494). Raadpleeg de rubriek Resistentie voor NNRTI-substituties die onderdeel van de uitsluitingscriteria waren.

In DRIVE-FORWARD waren 766 proefpersonen gerandomiseerd en ze ontvingen ten minste 1 dosis van ofwel 100 mg doravirine, of 800+100 mg darunavir + ritonavir eenmaal daags, elk in combinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) of abacavir/lamivudine (ABC/3TC), uitgekozen door de onderzoeker. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 33 jaar (spreiding 18 tot 69 jaar). Bij 86 % was het aantal CD4⁺ T-cellen groter dan 200 cellen per mm³, 84 % was man, 27 % was niet-blank, 4 % had een co-infectie met het hepatitis B- en/of C-virus, 10 % had aids gehad, 20 % had hiv-1 RNA die groter was dan 100.000 kopieën per ml, 13 % ontving ABC/3TC en 87 % ontving FTC/TDF; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

In DRIVE-AHEAD waren 728 proefpersonen gerandomiseerd en ze ontvingen ten minste 1 dosis van ofwel doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) of efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (EFV/FTC/TDF) eenmaal daags. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 31 jaar (spreiding 18-70 jaar); 85% was man, 52% was niet-blank, 3% had een co-infectie met hepatitis B of C, 14% had aids gehad, 21% had hiv-1 RNA > 100.000 kopieën per ml, en bij 12% was het aantal CD4⁺ T-cellen < 200 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

De resultaten voor week 48 en week 96 voor DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD staan in tabel 4 weergegeven. De op doravirine gebaseerde behandelingen lieten een constante werkzaamheid over de demografische factoren en de prognostische factoren bij baseline zien.

Tabel 4: Werkzaamheidsrespons (< 40 kopieën/ml, Snapshot-benadering) in de belangrijkste onderzoeken

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI's (383)	DRV+ r + 2 NRTI's (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Week 48	83 %	79 %	84 %	80 %

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Verschil (95 %-BI)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Week 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Verschil (95 %-BI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Week 48 resultaat (< 40 kopieën/ml) per baselinefactor				
hiv-1 RNA kopieën/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 %)
Aantal CD4-cellen, cellen/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 %)
NRTI-achtergrondbehandeling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	n.v.t.	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraal subtype				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gemiddeld CD4-verschil met de uitgangswaarde				
Week 48	193	186	198	188
Week 96	224	207	238	223

* Bij week 96 werden bepaalde proefpersonen met ontbrekend hiv-1 RNA uitgesloten van de analyse.

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

De werkzaamheid bij het switchen van een basisregime die bestaat uit twee NRTI's in combinatie met een ritonavir- of cobicistat-gebooste PI, cobicistat-geboost elvitegravir of een NNRTI naar Delstrigo werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek (DRIVE-SHIFT) bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. De proefpersonen moesten virologisch onderdrukt zijn (hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml) tijdens behandeling met hun basisregime gedurende ten minste 6 maanden voor opname in het onderzoek, zonder virologisch falen in de anamnese en gedocumenteerde afwezigheid van RT-substituties die resistentie geven tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (zie rubriek 'Resistentie'). De proefpersonen werden gerandomiseerd naar ofwel een switch naar Delstrigo bij aanvang [N=447, 'directe switch'-groep (DSG)] of het blijven gebruiken van hun basisregime tot week 24, waarna ze geswitcht werden naar Delstrigo [N=223, 'uitgestelde switch'-groep (USG)]. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 43 jaar; 16 % was vrouw en 24 % was niet-blank.

Op basis van het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml werd in het DRIVE-SHIFT-onderzoek aangetoond dat een directe switch naar Delstrigo niet inferieur was bij week 48 aan de voortzetting van het basisregime bij week 24. De behandelingsresultaten worden weergegeven in tabel 5. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij de vergelijking in week 24 bij alle behandelingsgroepen.

Tabel 5: Werkzaamheidsrespons (Snapshot-benadering) in het DRIVE-SHIFT-onderzoek

Resultaat	Delstrigo eenmaal daags DSG Week 48 N=447	Basisregime USG Week 24 N=223
Hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml	90 %	93 %
DSG-USG, verschil (95 %-BI)*	-3,6 % (-80 %, 0,9 %)	
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per basisregime		
Ritonavir- of cobicistat-gebooste PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-geboost elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per aantal CD4 ⁺ T-cellen bij aanvang (cellen/mm ³)		
< 200 cellen/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellen/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml [†]	3 %	4 %
Geen virologische gegevens binnen het tijdsinterval	8 %	3 %
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens bijwerking of overlijden [‡]	3 %	0
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens andere redenen [§]	4 %	3 %
Opgenomen in onderzoek maar data in tijdsinterval ontbreken	0	0

* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.

[†] Omvat proefpersonen die behandeling van of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.

[‡] Omvat proefpersonen die stopten met het onderzoek vanwege een bijwerking of overlijden indien dit resulteerde in een gebrek aan virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het gespecificeerde tijdsinterval.

[§] Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.

Basisregime = ritonavir- of cobicistat-gebooste PI (te weten atazanavir, darunavir of lopinavir), cobicistat-geboost elvitegravir of NNRTI (te weten efavirenz, nevirapine of rilpivirine), in alle gevallen toegediend met twee NRTI's.

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

In DRIVE-AHEAD werd in week 48 een lager aandeel proefpersonen die gestopt waren vanwege een ongewenst voorval waargenomen in de Delstrigo-groep (3,0 %) vergeleken met de EFV/FTC/TDF-behandelgroep (6,6 %).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van DOR/3TC/TDF is beoordeeld in een open-label, eenarmige studie bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar (IMPAACT 2014 (Protocol 027)).

Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 15 jaar (bereik: 12 tot 17), 58% was vrouw, 78% was Aziatisch en 22 % was zwart. De mediane CD4⁺ T-celtelling was 713 cellen per mm³ (bereik: 84 tot 1397). Na overschakeling op DOR/3TC/TDF bleef 95% (41/43) van de virologisch onderdrukte proefpersonen onderdrukt (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 24 en 93% (40/43) bleef onderdrukt (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 48.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Delstrigo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Toediening van een enkelvoudige dosis van een doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil-tablet aan gezonde proefpersonen (n = 24) onder nuchtere omstandigheden gaf vergelijkbare blootstellingen aan doravirine, lamivudine en tenofovir ten opzichte van toediening van doravirine-tabletten (100 mg) plus lamivudine-tabletten (300 mg) plus tenofovirdisoproxil-tabletten (245 mg). De toediening van een enkele tablet Delstrigo met een vetrijke maaltijd aan gezonde proefpersonen resulteerde in een toename van 26 % van doravirine C_{24} , terwijl het op de AUC en de C_{max} geen groot effect had. De C_{max} van lamivudine daalde met 19 % met een vetrijke maaltijd, terwijl het op de AUC geen groot effect had. Met een vetrijke maaltijd daalde de C_{max} van tenofovir met 12 % en de AUC nam toe met 27 %. Deze verschillen in farmacokinetiek zijn niet klinisch relevant.

Doravirine

De farmacokinetiek van doravirine werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetiek van doravirine bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen is vergelijkbaar. Op dag 2 was over het algemeen een 'steady state' bereikt van een dosering eenmaal daags, met accumulatie-ratio's van 1,2 tot 1,4 voor AUC₀₋₂₄, C_{max} , en C_{24} . De 'steady state' farmacokinetiek van doravirine na toediening van 100 mg eenmaal daags aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse, is hieronder aangegeven.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·u/ml	C_{max} µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirine 100 mg eenmaal daags	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: geometrisch gemiddelde, % CV: geometrische variatiecoëfficiënt			

Absorptie

Na orale toediening worden 2 uur na de toediening piekplasmaconcentraties bereikt. Doravirine heeft een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 64 % voor de 100 mg tablet.

Distributie

Op basis van toediening van een intraveneuze microdosis bedraagt het distributievolume van doravirine 60,5 l. Doravirine is ongeveer voor 76 % gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro*-gegevens wordt doravirine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Eliminatie

Doravirine

Doravirine heeft een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 15 uur. Doravirine wordt voornamelijk uitgescheiden door oxidatieve omzetting gemedieerd door CYP3A4. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via de gal kan bijdragen aan de eliminering van doravirine, maar deze eliminatieroute is naar verwachting niet significant. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via urine-excretie is gering.

Lamivudine

Na orale toediening wordt lamivudine snel geabsorbeerd en extensief gedistribueerd. Na orale toediening van een meervoudige dosis van 300 mg lamivudine eenmaal daags gedurende 7 dagen aan 60 gezonde proefpersonen, was de 'steady-state' C_{max} ($C_{max,ss}$) $2,04 \pm 0,54$ microgram per ml (gemiddelde \pm SD) en de 24-uurs 'steady-state' AUC (AUC_{24,ss}) was $8,87 \pm 1,83$ mcg·uur per ml. De binding aan plasma-eiwitten is gering. Ongeveer 71 % van een intraveneuze dosis lamivudine wordt

als ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. Metabolisering van lamivudine is een ondergeschikte eliminatieroute. Bij mensen is de enige bekende metaboliet het trans-sulfoxide (ongeveer 5 % van een orale dosis na 12 uur). Bij de meeste studies met een enkelvoudige dosis bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, of gezonde proefpersonen met een serummonsterafname gedurende 24 uur na de toediening, varieerde de waargenomen gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 5 tot 7 uur. Bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen was de totale klaring $398,5 \pm 69,1$ ml/min (gemiddelde \pm SD).

Tenofovirdisoproxil

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen in nuchtere toestand, werd de C_{\max} in één uur bereikt. De C_{\max} - en de AUC-waarden waren respectievelijk $0,30 \pm 0,09$ microgram per ml en $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{uur}$ per ml. De orale biologische beschikbaarheid van tenofovir uit tenofovirdisoproxil bij nuchtere proefpersonen is ongeveer 25 %. Minder dan 0,7 % van tenofovir bindt *in vitro* aan menselijke plasma-eiwitten variërend van 0,01 tot 25 microgram per ml. Ongeveer 70-80 % van een intraveneuze dosis tenofovir wordt binnen 72 uur na de toediening als ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. Tenofovir wordt geëlimineerd door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie met een renale klaring bij volwassenen met een CrCl groter dan 80 ml per minuut van $243,5 \pm 33,3$ ml per minuut (gemiddelde \pm SD). Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd van tenofovir ongeveer 12 tot 18 uur. *In vitro*-onderzoeken hebben vastgesteld dat zowel tenofovirdisoproxil als tenofovir geen substraten zijn voor de CYP450-enzymen.

Nierfunctiestoornis

Doravirine

Uitscheiding van doravirine via de nieren is gering. In een onderzoek waarbij 8 proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder nierfunctiestoornis was de blootstelling bij een enkele dosis doravirine 31 % hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij een populatie-farmacokinetische analyse, waarin proefpersonen werden opgenomen met een CrCl van tussen de 17 en 317 ml/min, had de nierfunctie geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van doravirine. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met terminaal nierfalen of bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Lamivudine

Uit onderzoeken met lamivudine blijkt dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met nierdisfunctie vanwege de afgenomen klaring. Op basis van de gegevens over lamivudine, wordt Delstrigo niet aanbevolen voor patiënten met een CrCl van < 50 ml/min.

Tenofovirdisoproxil

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden bepaald na toediening van een enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil aan 40 niet met hiv geïnfecteerde volwassen proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis gedefinieerd overeenkomstig baseline CrCl (normale nierfunctie wanneer $\text{CrCl} > 80$ ml/min; licht bij $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; matig bij $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min en ernstig bij $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (% CV) blootstelling aan tenofovir toe van 2.185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ bij proefpersonen met $\text{CrCl} > 80$ ml/min naar respectievelijk 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, 6.009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ en 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van tenofovir bij niet-gehemodialyseerde volwassen proefpersonen met een CrCl van < 10 ml/min en bij proefpersonen met terminaal nierfalen die behandeld werden met peritoneale of andere vormen van dialyse, is niet bestudeerd.

Leverfunctiestoornis

Doravirine

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er was geen klinisch relevant verschil in de farmacokinetiek van doravirine in een onderzoek waarin 8 proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (geclassificeerd als Child-Pugh score B, voornamelijk vanwege toegenomen scores voor encefalopathie en ascites) vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Doravirine is niet bestudeerd bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) (zie rubriek 4.2).

Lamivudine

De farmacokinetische eigenschappen van lamivudine zijn bepaald bij proefpersonen met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. De farmacokinetische parameters werden niet gewijzigd door een afnemende leverfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van lamivudine zijn niet vastgesteld in de aanwezigheid van een gedecompenseerde leverziekte.

Tenofovirdisoproxil

De farmacokinetiek van tenofovir na een dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil is onderzocht bij proefpersonen die niet geïnfecteerd zijn met hiv, met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofovir waargenomen tussen proefpersonen met een verminderde leverfunctie en proefpersonen met een normale leverfunctie.

Pediatrische populatie

De gemiddelde blootstelling aan doravirine bij 54 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg die doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil kregen toegediend in IMPAACT 2014 (Protocol 027) was vergelijkbaar met volwassenen na toediening van doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Blootstelling van lamivudine en tenofovir bij pediatriese proefpersonen na toediening van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar met volwassenen na toediening van lamivudine en tenofovirdisoproxil (tabel 6).

Tabel 6: Steady state farmacokinetiek voor doravirine, lamivudine en tenofovir na toediening van doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil bij met hiv geïnfecteerde pediatriese patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg

Parameter*	Doravirine [†]	Lamivudine [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg•u/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)
*Voorgesteld als geometrisch gemiddelde (% CV: geometrisch variatiecoëfficiënt) [†] Van populatie-PK-analyse (n=54) [‡] Van intensieve PK-analyse (n=10) Afkortingen: AUC = oppervlakte onder de tijdconcentratiecurve; C _{max} =maximale concentratie; C ₂₄ =concentratie na 24 uur			

Ouderen

Hoewel een beperkt aantal personen van 65 jaar en ouder is geïnccludeerd (n = 36), zijn er geen klinisch relevante verschillen bij de farmacokinetiek van doravirine vastgesteld bij proefpersonen van 65 jaar of ouder in vergelijking met proefpersonen jonger dan 65 jaar in een fase 1-onderzoek of in een populatie-farmacokinetische analyse. De farmacokinetiek van lamivudine en tenofovir zijn niet bestudeerd bij proefpersonen die ouder dan 65 jaar zijn. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen vastgesteld tussen mannen en vrouwen voor doravirine, lamivudine en tenofovir.

Etnische afkomst

Doravirine

Er zijn geen klinisch relevante verschillen vastgesteld tussen mensen met verschillende etnische afkomst in de farmacokinetiek van doravirine. Dit is gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse van doravirine bij gezonde en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen.

Lamivudine

Er zijn geen significante of klinisch relevante verschillen tussen rassen in de farmacokinetiek van lamivudine.

Tenofovirdisoproxil

Het aantal proefpersonen van groepen bepaald op grond van ras en etnische afkomst anders dan blank was onvoldoende om na toediening van tenofovirdisoproxil de mogelijke farmacokinetische verschillen tussen deze populaties voldoende te bepalen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Doravirine

Er zijn reproductie-onderzoeken met oraal toegediende doravirine uitgevoerd bij ratten en konijnen bij blootstellingen van ongeveer 9 keer (ratten) en 8 keer (konijnen) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen humane dosis (RHD, recommended human dose) zonder effecten op embryonale-foetale (ratten en konijnen) of pre-/postnatale (ratten) ontwikkeling. Uit onderzoek bij drachtige ratten en konijnen is gebleken dat doravirine wordt overgedragen naar de foetus via de placenta, met foetale plasmaconcentraties tot aan 40 % (konijnen) en 52 % (ratten) van de maternale concentraties waargenomen op Dag 20 van de dracht.

Na orale toediening werd doravirine uitgescheiden in de melk van zogende ratten, met melkconcentraties van ongeveer 1,5 keer die van de maternale plasmaconcentraties.

Lamivudine

Lamivudine was niet teratogeen in onderzoek bij dieren, maar er waren aanwijzingen voor een toename in vroegtijdige embryonale sterfgevallen bij konijnen bij relatief lage systemische blootstellingen, vergelijkbaar met de blootstellingen die werden bereikt bij mensen. Een vergelijkbaar effect werd zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling niet bij ratten waargenomen.

Tenofovirdisoproxil

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen bleek dat er geen effect was op de paring, vruchtbaarheid, dracht of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verlaagde echter de levensvatbaarheidsindex en het gewicht van jongen in een peri- en postnataal toxiciteitsonderzoek bij maternale toxische doses.

Carcinogenese

Doravirine

Onderzoek naar de carcinogeniteit van orale doravirine bij muizen en ratten op lange termijn liet geen bewijs zien voor carcinogeen potentieel bij geschatte blootstellingen tot 6 keer (muizen) en 7 keer (ratten) de menselijke blootstellingen bij de RHD.

Lamivudine

Onderzoek naar de carcinogeniteit van lamivudine bij muizen en ratten op lange termijn liet geen bewijs zien voor op carcinogeen potentieel bij blootstellingen tot 12 keer (muizen) en 57 keer (ratten) de menselijke blootstellingen bij de RHD.

Tenofoviridisoproxil

Uit onderzoek naar de carcinogeniteit van orale tenofoviridisoproxil bij ratten en muizen kwam alleen een lage incidentie van duodenaltumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen naar voren. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Mutagenese

Doravirine

Doravirine was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* onderzoeken.

Lamivudine

Lamivudine was mutageen in een L5178Y muizenlymfoom-test en clastogeen in een cytogenetische test met gebruik van culturen van menselijke lymfocyten. Lamivudine was niet mutageen in een microbiële mutageniciteitstest, in een celtransformatietest *in vitro*, in een micronucleustest bij ratten, in een cytogenetische beenmergtest bij ratten, en in een test voor ongeplande DNA-synthese in rattenlever.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil was mutageen in de muizenlymfoom-test *in vitro* en negatief in een bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) *in vitro*. In een micronucleustest *in vivo* bij muizen was tenofoviridisoproxil negatief bij toediening aan mannelijke muizen.

Vermindering van vruchtbaarheid

Doravirine

Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid, paringsprestatie of vroege embryonale ontwikkeling bij het toedienen van doravirine aan ratten tot 7 keer de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Lamivudine

Lamivudine had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten.

Tenofoviridisoproxil

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen bleek dat er geen effect was op de paring, vruchtbaarheid, dracht of foetale parameters.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

Doravirine

Toediening van doravirine in toxiciteitsonderzoeken bij dieren ging niet gepaard met toxiciteit.

Lamivudine

Toediening van lamivudine in toxiciteitsonderzoeken bij dieren bij hoge doses ging niet gepaard met ernstige orgaan toxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor de lever- en de nierfunctie samen met een incidentele afname in het gewicht van de lever. Klinisch relevante effecten waren een verlaging in het aantal rode bloedcellen en neutropenie.

Tenofoviridisoproxil

Bevindingen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten, honden en apen bij een blootstelling groter dan of gelijk aan klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik omvatten veranderingen in nieren en botten en een afname in serumfosfaatconcentraties. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een afname

in botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke afname van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire afname van de BMD was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumcroscarmellose (E468)
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Natriumstearyl fumarate

Filmomhulling

Carnaubawas (E903)
Hypromellose (E464)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht. Verwijder het droogmiddel niet. Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale temperatuur te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat een hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) fles met een kindveilige sluiting van polypropyleen met silicagel als droogmiddel.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- 1 fles met 30 filmomhulde tabletten.
- 90 filmomhulde tabletten (3 flessen van 30 filmomhulde tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmomhulde tabletten
doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine, 300 mg lamivudine en 245 mg tenofoviridisoproxil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik. Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

delstrigo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmomhulde tabletten
doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine; 300 mg lamivudine en 245 mg tenofoviridisoproxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik. Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1333/001

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmomhulde tabletten doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Delstrigo en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit medicijn in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Delstrigo en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Wat is Delstrigo?

Delstrigo wordt gebruikt om hiv-infectie te behandelen (hiv is de afkorting van ‘humaan immunodeficiëntievirus’). Het behoort tot een groep medicijnen die ‘antiretrovirale geneesmiddelen’ heet.

In dit medicijn zitten de werkzame stoffen:

- doravirine - een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI)
- lamivudine - een nucleosideanalogue (nucleoside reverse-transcriptaseremmer, NRTI)
- tenofoviridisoproxil - een nucleosideanalogue (nucleoside reverse-transcriptaseremmer, NRTI)

Waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

U krijgt dit medicijn als u hiv heeft. Het wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren die 12 jaar of ouder zijn en ten minste 35 kg wegen. Hiv is het virus waar u aids (*‘acquired immune deficiency syndrome’*, verworven immunodeficiëntiesyndroom) van kunt krijgen. U mag dit medicijn niet gebruiken als uw arts u verteld heeft dat het virus dat uw infectie veroorzaakt, resistent is tegen een van de werkzame stoffen in Delstrigo.

Hoe werkt dit medicijn?

Dit medicijn werkt door te voorkomen dat hiv meer virussen aanmaakt in uw lichaam. Dit helpt doordat:

- u minder hiv in uw bloed (dit wordt uw ‘virale belasting’ genoemd) heeft
- u meer witte bloedcellen (genaamd ‘CD4⁺ T’) krijgt. Dit kan uw immuunsysteem versterken. Dit kan het risico verkleinen dat u vroegtijdig overlijdt of infecties oploopt omdat uw immuunsysteem zwak is.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een van de volgende medicijnen gebruikt:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (medicijnen tegen aanvallen)
 - rifampicine, rifapentine (medicijnen tegen tuberculose)
 - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenmedicijn dat gebruikt wordt voor depressie en angst) of producten die sint-janskruid bevatten
 - mitotaan (een medicijn om kanker te behandelen)
 - enzalutamide (een medicijn om prostaatkanker te behandelen)
 - lumacaftor (een medicijn om taaislijmziekte te behandelen)

Gebruik dit medicijn niet als bovenstaande op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn inneemt. Zie ook de lijst onder het kopje ‘Gebruikt u nog andere medicijnen?’.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn inneemt.

Ernstige bijwerkingen op uw huid

U kunt ernstige bijwerkingen op uw huid krijgen als u dit middel gebruikt. Stop met dit middel en bel of ga meteen naar uw dokter als u deze ernstige bijwerkingen krijgt. Dit zijn bijvoorbeeld Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse. In rubriek 4 kunt u meer lezen over deze ernstige bijwerkingen.

Verergering van hepatitis B-infectie

Als u zowel een hiv-infectie als een hepatitis B-virusinfectie heeft, kan uw hepatitis B verergeren als u stopt met het innemen van dit medicijn. Het kan zijn dat u gedurende enkele maanden na het stoppen van de behandeling bloedonderzoeken moet ondergaan. Praat met uw arts over uw hepatitis B-behandeling.

Nieuwe of verergerende nierproblemen, waaronder nierfalen

Dit kan voorkomen bij sommige mensen die dit medicijn gebruiken. Uw arts zal bloedonderzoek doen om te bepalen of uw nieren goed werken voor en tijdens de behandeling met dit medicijn.

Botproblemen

Dit kan voorkomen bij sommige mensen die dit medicijn gebruiken. Botproblemen zijn onder andere botpijn en verweking of dunner worden van het bot (wat tot botbreuken kan leiden). Pijn in uw gewrichten of spieren of spierzwakte kunnen ook voorkomen. Het kan zijn dat uw arts aanvullend onderzoek moet doen om uw botten te controleren.

Immuunreactiveringssyndroom

Dit kan voorkomen wanneer u begint met het gebruiken van hiv-medicijnen zoals Delstrigo. Uw immuunsysteem kan sterker worden en infecties beginnen tegen te gaan, die zich voor lange tijd in uw lichaam verborgen hebben gehouden. Vertel het uw arts meteen als u nieuwe verschijnselen krijgt nadat u met uw hiv-medicijn bent begonnen.

Auto-immuunziektes (een ziekte die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) kunnen ook ontstaan nadat u bent gestart met het innemen van medicijnen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziektes kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u klachten van een infectie krijgt of andere klachten zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de benodigde behandeling meteen contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit medicijn niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen. Het gebruik van Delstrigo bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Delstrigo nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is omdat andere medicijnen invloed kunnen hebben op de werking van Delstrigo. Delstrigo kan ook invloed hebben op de manier waarop andere medicijnen werken.

Er zijn bepaalde medicijnen die u niet samen mag gebruiken met Delstrigo. Zie de lijst onder het kopje ‘Wanneer mag u dit medicijn niet innemen?’.

Praat met uw arts voordat u de volgende medicijnen samen met Delstrigo gebruikt, want uw arts moet de dosering van uw medicijnen misschien aanpassen:

- bosentan (een medicijn om longziekte te behandelen)
- dabrafenib (een medicijn om huidkanker te behandelen)
- lesinurad (een medicijn om jicht te behandelen)
- modafinil (een medicijn om overmatige slaperigheid te behandelen)
- nafcilline (een medicijn om sommige bacteriële infecties te behandelen)
- rifabutine (een medicijn om sommige bacteriële infecties zoals tuberculose te behandelen)
- telotristat-ethyl (een medicijn om diarree bij mensen met het carcinoïdsyndroom te behandelen)
- thioridazine (een medicijn om psychische stoornissen zoals schizofrenie te behandelen)

Als uw arts besluit dat u deze medicijnen samen met Delstrigo moet gebruiken, zal uw arts een 100 mg tablet doravirine voorschrijven. Deze tablet moet u elke dag, ongeveer 12 uur na uw dosis Delstrigo, innemen.

Het kan zijn dat uw arts uw bloedwaarden controleert of u op bijwerkingen controleert als u de volgende medicijnen samen met Delstrigo gebruikt:

- ledipasvir/sofosbuvir (medicijnen om hepatitis C-infectie te behandelen)
- sirolimus (een medicijn om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen)
- sofosbuvir/velpatasvir (medicijnen om hepatitis C-infectie te behandelen)
- tacrolimus (een medicijn om na een transplantatie de immuunrespons van uw lichaam te regelen)
- medicijnen (meestal vloeistoffen) die sorbitol en andere suikeralcoholen bevatten (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol), als deze regelmatig gebruikt worden

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts over de risico's en voordelen van het innemen van Delstrigo. Het is beter om geen Delstrigo te gebruiken als u zwanger bent. De reden hiervan is dat het medicijn niet is onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of het medicijn schadelijk is voor uw baby tijdens uw zwangerschap.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Bespreek dit dan zo snel mogelijk met uw dokter of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig met rijden, het fietsen of het bedienen van machines als u moe, duizelig of slaperig bent nadat u dit medicijn heeft ingenomen.

Delstrigo-tabletten bevatten lactose

Als uw arts u verteld heeft dat u lactose niet verdraagt, praat met uw arts voordat u dit medicijn inneemt.

3. Hoe neemt u dit medicijn in?

Neem dit medicijn altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Delstrigo is een complete kuur van één tablet die voor de behandeling van een hiv-infectie moet worden ingenomen.

Hoeveel moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering is 1 keer per dag 1 tablet.

Als u bepaalde medicijnen gebruikt, kan het zijn dat uw arts de hoeveelheid doravirine moet aanpassen. Zie ‘Gebruikt u nog andere medicijnen?’ voor een lijst van medicijnen.

Hoe neemt u dit medicijn in?

- Slik de tablet heel door. Niet kauwen, breken of fijnmaken.
- U kunt de tablet met en zonder eten slikken.

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?

Neem niet meer dan de aanbevolen dosis in. Neem contact op met uw arts, wanneer u per ongeluk meer inneemt.

Bent u vergeten dit medicijn in te nemen?

- Het is belangrijk dat u geen doses Delstrigo mist of overslaat.
- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Duurt het meer dan 12 uur tot u de volgende tablet moet slikken? Slik de vergeten tablet dan direct. Slik de volgende tablet weer op het vaste tijdstip.
- Duurt het minder dan 12 uur tot u de volgende tablet moet slikken? Sla de vergeten tablet dan over. Slik de volgende tablet weer op het vaste tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis Delstrigo om een vergeten dosis in te halen.
- Als u niet zeker weet wat u moet doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit medicijn

Zorg ervoor dat u niet zonder Delstrigo komt te zitten. Vraag op tijd een herhaalrecept aan.

Als u met de inname van dit medicijn stopt, moet uw arts enkele maanden lang regelmatig uw gezondheid controleren en bloedonderzoek doen om uw hiv-infectie te controleren. Als u een hiv-infectie en een hepatitis B-infectie heeft, is het heel belangrijk om niet met uw behandeling met dit medicijn te stoppen zonder eerst uw arts te spreken. Sommige patiënten hebben resultaten uit bloedonderzoek of klachten die erop wijzen dat hun hepatitis erger is geworden nadat zij gestopt zijn met lamivudine of tenofoviridisoproxil (twee van de drie werkzame stoffen in dit medicijn). Als u met dit medicijn gestopt bent, kan uw arts u aanraden om opnieuw met uw hepatitis B-behandeling te beginnen. Het kan zijn dat u na het stoppen van de behandeling bloedonderzoeken nodig heeft om 4 maanden lang de werking van uw lever te controleren. Bij sommige patiënten met een gevorderde leveraandoening of ziekte van de lever wordt het stoppen van de behandeling afgeraden, omdat dit tot verergering van uw hepatitis kan leiden. Dit kan levensgevaarlijk zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Stop niet met het innemen van dit medicijn zonder eerst met uw arts te overleggen.

Stop met dit middel en bel of ga meteen naar uw dokter als u een van de volgende klachten krijgt:

- Een erge ziekte die meestal ontstaat door een medicijn of infectie (Stevens-Johnsonsyndroom). De ziekte begint met uitslag op de huid en blaren. De blaren kunnen zitten in:
 - mond
 - neus
 - vagina
 - top van de penis
- Een erge huiduitslag (toxische epidermale necrolyse). U kunt last hebben van:
 - koorts
 - blaren
 - vellen op de huid
 - loslaten van de huid

U kunt koorts krijgen en griepig worden voordat u deze ziekte of erge huiduitslag krijgt. Hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens.

Andere bijwerkingen die u kunt krijgen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers:

- vreemde dromen, u slaapt slecht
- hoofdpijn, duizelig zijn, slaperig zijn
- hoesten, verstopte neus of loopneus
- misselijk zijn, diarree, buikpijn, overgeven, veel scheten laten
- haaruitval, huiduitslag
- spierpijn, stijve of zwakke spieren
- moe zijn, koorts

Uit onderzoek van uw bloed kan ook het volgende blijken:

- verhoogde concentraties leverenzymen (ALAT)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers:

- nachtmerries, depressie, angst, prikkelbaar zijn, verward zijn, zelfmoordgedachten
- moeite met concentreren, geheugenproblemen, tintelende handen en voeten, stijve spieren, slaap van slechte kwaliteit
- hoge bloeddruk
- verstopping (obstipatie), last van uw maag, gezwollen of opgeblazen buik (abdominale distensie), verstoorde spijsvertering, zachte ontlasting, maagkrampen, frequente stoelgang, ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis, gaat gepaard met maagpijn en braken)
- jeuk
- gewrichtspijn, spierverslies, spierzwakte
- gevoel van zwakheid, zich niet lekker voelen

Uit onderzoek van uw bloed kan ook het volgende blijken:

- afname van het aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- afname van het aantal rode bloedcellen (anemie)
- afname van het aantal bloedplaatjes (er kunnen sneller bloedingen optreden)
- verlaagd fosfaatgehalte
- verlaagd kaliumgehalte
- verhoogd creatininegehalte
- verhoogde concentraties leverenzymen (ASAT)
- verhoogd lipasegehalte

- verhoogd amylasegehalte
- verlaagd hemoglobinegehalte

De spierpijn, spierzwakte en afname van kalium of fosfaat in het bloed kunnen ontstaan vanwege schade aan de nierkanaaltjes (niertubuli).

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers:

- agressie, hallucinaties (u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn), zich moeilijk kunnen aanpassen aan veranderingen, stemmingswisselingen, slaapwandelen
- moeilijk ademen, vergrote amandelen
- gevoel van onvolledige stoelgang
- vergrote of vervette lever, gele huid of ogen, buikpijn door leverontsteking
- ontsteking van de huid door allergie, roodheid op de wangen, neus, kin of het voorhoofd, bultjes of puistjes op het gezicht, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel
- spierzwakte, verzwakking van de botten (met botpijn en soms botbreuken)
- nierschade, nierstenen, nierfalen, schade aan de nierkanaaltjes, nierletsel, veel plassen en een dorstig gevoel
- pijn op de borst, het koud hebben, pijn, dorst

Uit onderzoek van uw bloed kan ook het volgende blijken:

- verlaagd magnesiumgehalte
- melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed)
- verhoogd creatininekinasegehalte

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers:

Uit bloedonderzoeken kan ook het volgende blijken:

- uitval van het beenmerg bij het aanmaken van nieuwe rode bloedcellen (erytoblastopenie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP.
- Bewaar de tabletten in de fles waarin u ze gekregen heeft. Doe de dop altijd goed op de fles om de tablet te beschermen tegen vocht.
- In de fles zit droogmiddel dat de tabletten tegen vocht beschermt. Het kan zijn dat er meer dan een in de fles zit. Zorg ervoor dat het droogmiddel in de fles wordt gehouden. Gooi het niet weg totdat u alle tabletten heeft ingenomen.
- Bewaar dit medicijn op kamertemperatuur. Dit betekent dat u dit medicijn gewoon in huis of in uw medicijnkastje kunt bewaren.
- Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stoffen in dit medicijn zijn 100 mg doravirine, 300 mg lamivudine en 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumaraat)
- De andere stoffen in dit medicijn zijn natriumcroscarmellose E468, hypromelloseacetaatsuccinaat, magnesiumstearaat E470, microkristallijne cellulose E460; colloïdaal watervrij siliciumdioxide E551 en natriumstearylumaraat. Het zijn filmomhulde tabletten met een coatingmateriaal bestaande uit de volgende stoffen: carnaubawas E903, hypromellose E464, geel ijzeroxide E172, lactosemonohydraat; titaandioxide E171 en triacetine E1518.

Hoe ziet Delstrigo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Delstrigo is verkrijgbaar als een gele, ovale, filmomhulde tablet. Aan de ene kant staat het bedrijfslogo en '776', aan de andere kant staat niets.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- 1 fles met 30 filmomhulde tabletten.
- 90 filmomhulde tabletten (3 flessen van 30 filmomhulde tabletten)

Niet alle verpakkingsgrootten zijn in uw land verkrijgbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

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

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.