

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin (3TC) og 245 mg tenofovirdisoproxil som tenofovirdisoproxilfumarat (TDF).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 8,6 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet (tablet).

Gul, oval tablet, 21,59 mm x 11,30 mm, med virksomhedslogo og 776 præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Delstrigo er indiceret til behandling af humant immundefekt virus type 1 (hiv-1)-inficerede voksne uden tidligere eller nuværende tegn på resistens over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)-klassen, lamivudin eller tenofovir (se pkt. 4.4 og 5.1).

Delstrigo er også indiceret til behandling af unge i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg, og som er inficeret med hiv-1 uden tidligere eller nuværende tegn på resistens over for NNRTI-klassen, lamivudin eller tenofovir, og som har oplevet toksicitet, hvilket udelukker brugen af regimer, som ikke indeholder tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

Den anbefalede dosis Delstrigo er en 100/300/245 mg tablet oralt en gang dagligt med eller uden mad.

#### *Dosisjustering*

Hvis Delstrigo administreres sammen med rifabutin, skal dosis af doravirin øges til 100 mg to gange dagligt. Dette opnås ved at tilføje en 100 mg tablet doravirin (som enkeltstof), som skal tages ca. 12 timer efter dosis af Delstrigo (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af doravirin og andre moderate CYP3A-induktorer er ikke blevet vurderet, men der forventes en nedsat koncentration af doravirin. Hvis administration sammen med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatethyl) ikke kan undgås, skal en 100 mg tablet doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter Delstrigo (se pkt. 4.5).

#### *Glemte dosis*

Hvis patienten glemmer en dosis Delstrigo inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten tage Delstrigo så hurtigt som muligt og genoptage den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer en dosis Delstrigo i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis og i stedet tage den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt. Patienten må ikke tage 2 doser på en gang.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Der foreligger begrænsede data om anvendelse af doravirin, lamivudin og tenofovirdisoproxil hos patienter i alderen 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter kræver en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2). Særlig forsigtighed tilrådes hos denne aldersgruppe på grund af aldersrelaterede forandringer, f.eks. tiltagende nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Delstrigo hos patienter med en estimeret kreatininclearance (CrCl) på  $\geq 50$  ml/min.

Delstrigo må ikke initieres hos patienter med en estimeret CrCl på  $< 50$  ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Delstrigo skal seponeres, hvis den estimerede CrCl falder til under 50 ml/min (se pkt. 4.4). Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion kræver en trinvis dosisjustering af lamivudin og tenofovirdisoproxil, der ikke er mulig med kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil hos patienter med let nedsat (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B) leverfunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Det er ukendt, om eksponeringen for doravirin vil stige hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Det tilrådes derfor at udvise forsigtighed, når doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Delstrigos sikkerhed og virkning hos børn under 12 år eller hos børn, som vejer under 35 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Delstrigo skal tages oralt, en gang dagligt med eller uden mad og sluges hel (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler, der er potente CYP3A-enzyminduktorer, er kontraindiceret, da der forventes at forekomme et signifikant fald i plasmakoncentrationen af doravirin, hvilket kan nedsætte Delstrigos virkning (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse lægemidler omfatter, men er ikke begrænset til, følgende:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentin
- perikon (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumacaftor.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### NNRTI-substitutioner og brug af doravirin

Doravirin er ikke blevet vurderet hos patienter med tidligere virologisk svigt ved anden antiretroviral behandling. NNRTI-associerede mutationer detekteret ved screening var del af eksklusionskriterierne i fase 2b/3-studierne. Der er ikke klarlagt et *breakpoint* for reduktion i følsomhed forårsaget af forskellige NNRTI-substitutioner, der er forbundet med reduktion i klinisk virkning (se pkt. 5.1). Der er ikke tilstrækkelig klinisk evidens til at understøtte brugen af doravirin hos hiv-1-inficerede patienter med tegn på resistens over for NNRTI-klassen.

### Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN), efter markedsføring med regimer indeholdende doravirin (se pkt. 4.8). Patienter bør på ordinationstidspunktet informeres om tegn og symptomer på hudreaktioner, og overvåges nøje herfor. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal regimer, der indeholder doravirin, straks seponeres, og en (passende) alternativ behandling overvejes. Klinisk status bør monitoreres nøje, og passende behandling bør påbegyndes. Hvis patienten ved anvendelse af regimer indeholdende doravirin har udviklet en alvorlig reaktion såsom TEN, må behandling med regimer indeholdende doravirin ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

### Svær akut eksacerbation af hepatitis B hos patienter, som er co-inficerede med hiv-1 og hbv

Alle patienter med hiv-1 skal testes for tilstedeværelse af hepatitis B-virus (hbv), før antiretroviral behandling initieres.

Svære akutte eksacerbationer af hepatitis B (f.eks. dekompenseret lever og leversvigt) er rapporteret hos patienter, som er co-inficerede med hiv-1 og hbv og har fået seponeret lamivudin eller tenofoviridisoproxil, der er to af komponenterne i Delstrigo. Patienter, der er co-inficerede med hiv-1 og hbv, skal monitoreres nøje med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i minimum flere måneder efter endt behandling med Delstrigo. Hvis det er relevant, kan initiering af anti-hepatitis B-behandling være berettiget, særligt hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation af hepatitis efter behandling kan føre til leverdekomensation og leversvigt.

### Debut eller forværring af nedsat nyrefunktion

Der er rapporteret nedsat nyrefunktion, herunder tilfælde af akut nyresvigt og Fanconis syndrom (beskadede nyretubuli med svær hypofosfatæmi), ved anvendelse af tenofoviridisoproxil, som er en komponent i Delstrigo.

Delstrigo skal undgås sammen med eller ved nylig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler (f.eks. høje doser af eller flere non-steroid antiinflammatoriske lægemidler [NSAID]) (se pkt. 4.5). Tilfælde af akut nyresvigt efter initiering af behandling med høje doser af eller flere NSAID er blevet rapporteret hos hiv-inficerede patienter med risikofaktorer for dysfunktion af nyrerne, som forekom stabile på tenofoviridisoproxil. Nogle patienter krævede indlæggelse og nyresubstitutionsterapi. Hos patienter med risiko for dysfunktion af nyrerne skal alternativer til NSAID overvejes, hvis det er nødvendigt.

Persisterende eller tiltagende knoglesmerter, ekstremitetssmerter, frakturer og/eller muskelsmerter eller -svaghed kan være tegn på proksimal renal tubulopati og bør foranledige en vurdering af nyrefunktionen hos patienter i risikogruppen.

Det anbefales, at estimeret CrCl vurderes hos alle patienter før initiering af behandling med Delstrigo og efter klinisk behov under behandlingen. Hos patienter med risiko for dysfunktion af nyrerne, herunder patienter, der tidligere har oplevet nyrerelaterede hændelser, mens de fik adefovirdipivoxil, anbefales det at vurdere estimeret CrCl, serumfosfor, uringlucose og urinprotein, før behandling med

Delstrigo initieres, og under behandlingen med Delstrigo skal der foretages hyppigere monitorering af nyrefunktionen efter behov i henhold til patientens medicinske tilstand.

Lamivudin og tenofovirdisoproxil udskilles primært via nyrerne. Delstrigo skal seponeres, hvis den estimerede CrCl falder til under 50 ml/min, da den påkrævede trinvis dosisjustering for lamivudin og tenofovirdisoproxil ikke er mulig med fastdosiskombinationstabletten (se pkt. 4.2).

### Knogletab og mineraliseringsdefekter

#### *Knoglemineraltæthed*

I kliniske studier med hiv-1-inficerede voksne var tenofovirdisoproxil forbundet med lidt større reduktioner i knoglemineraltætheden (BMD) og stigninger i niveauet af biokemiske markører for knoglemetabolisering, hvilket tyder på øget knogleomsætning i forhold til komparatorerne. Serumniveauerne af parathyroideahormon og 1,25 vitamin D var også højere hos forsøgspersoner, der fik tenofovirdisoproxil. I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) blev de mest udtalte fald i BMD set hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime, der indeholdt en boostet proteasehæmmer.

Knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde med frakturer til følge) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati.

Indvirkningen af tenofovirdisoproxil-associerede ændringer i BMD og biokemiske markører på den langsigtede knoglesundhed og den fremtidige risiko for fraktur er ukendt. Det bør overvejes at vurdere BMD for hiv-1-inficerede voksne patienter med patologisk knoglefraktur i anamnesen eller andre risikofaktorer for osteoporose eller knogletab. Selvom effekten af tilskud med calcium og D-vitamin ikke blev undersøgt, kan sådanne tilskud være gavnlige hos alle patienter. Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, skal der søges råd i relevant omfang.

#### *Mineraliseringsdefekter*

Tilfælde af osteomalaci associeret med proksimal renal tubulopati, der manifesterede sig som knoglesmerter eller ekstremitetssmerter, og som kan medvirke til frakturer, er rapporteret i forbindelse med anvendelse af tenofovirdisoproxil. Artralgi og muskelsmerter eller -svaghed er også rapporteret i tilfælde med proksimal renal tubulopati. Hypofosfatæmi og osteomalaci sekundært til proksimal renal tubulopati skal overvejes hos patienter med risiko for dysfunktion af nyrerne, som oplever persistierende eller tiltagende knogle- eller muskelsymptomer, mens de får lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

### Administration sammen med andre antivirale lægemidler

Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin, eller sammen med lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid, eller sammen med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.5).

Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres sammen med doravirin, medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (f.eks. med rifabutin) (se pkt. 4.2 og 4.5).

### Brug sammen med CYP3A-induktorer

Doravirin skal ordineres med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan nedsætte eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Immunreaktiveringssyndrom

Immunreaktiveringssyndrom er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling. I den initiale fase af antiretroviral kombinationsbehandling kan patienter med et responderende immunsystem udvikle et inflammatorisk respons på indolente eller residuale opportunistiske infektioner (f.eks. *Mycobacterium avium*-infektion, cytomegalovirus,

*Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), hvilket kan nødvendiggøre yderligere vurdering og behandling.

Autoimmune sygdomme (f.eks. Graves sygdom, autoimmun hepatitis, polymyositis og Guillain-Barrés syndrom) er også rapporteret at forekomme ved immunreakivering. Tiden til udbrud varierer dog mere, og udbrud kan forekomme mange måneder efter initiering af behandlingen.

### Lactose

Delstrigo indeholder lactosemonohydrat og må ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Delstrigo er et komplet regime til behandling af hiv-1-infektion; derfor må Delstrigo ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Oplysninger om potentielle lægemiddelinteraktioner med andre antiretrovirale lægemidler er ikke medtaget her.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Delstrigo indeholder doravirin, lamivudin og tenofoviridisoproxil, og derfor er interaktioner set for disse individuelt relevante for Delstrigo og er vist i tabel 1.

### Andre lægemidlers indvirkning på doravirin, lamivudin og tenofoviridisoproxil

#### *Doravirin*

Doravirin metaboliseres primært via CYP3A, og lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, forventes at påvirke doravirins *clearance* (se pkt. 5.2). Doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil må ikke administreres sammen med lægemidler, der er potente CYP3A-enzyminduktorer, da der forventes at forekomme et signifikant fald i plasmakoncentrationen af doravirin, hvilket kan nedsætte doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxils virkning (se pkt. 4.3 og 5.2).

Administration sammen med den moderate CYP3A-induktor rifabutin nedsatte koncentrationen af doravirin (se tabel 1). Når Delstrigo administreres sammen med rifabutin, skal en 100 mg dosis doravirin gives dagligt ca. 12 timer efter administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil og andre moderate CYP3A-induktorer er ikke vurderet, men der forventes en nedsat koncentration af doravirin. Hvis administration sammen med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatethyl) ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin administreres dagligt ca. 12 timer efter administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil og lægemidler, der er CYP3A-hæmmere, kan resultere i en øget plasmakoncentration af doravirin. Dosisjustering er dog ikke nødvendig, når doravirin administreres sammen med CYP3A-hæmmere.

#### *Lamivudin*

Da lamivudin primært elimineres via nyrerne gennem en kombination af glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekretion (se pkt. 5.2), kan samtidig administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil og lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion, øge serumkoncentrationen af lamivudin.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Da tenofovir primært elimineres via nyrerne gennem en kombination af glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekretion (se pkt. 5.2), kan samtidig administration af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil

og lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion via OAT1, OAT3 eller MRP4, øge serumkoncentrationen af tenofovir.

På grund af tenofovirdisoproxil-komponenten i doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil skal det undgås at anvende lægemidlet sammen med eller ved nylig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler. Nogle eksempler omfatter, men er ikke begrænset til, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir, aminoglycosider (f.eks. gentamicin) og høje doser af eller flere NSAID (se pkt. 4.4).

#### Doravirin, lamivudin og tenofovirdisoproxils indvirkning på andre lægemidler

##### *Doravirin*

Det er ikke sandsynligt, at doravirin ved en dosis på 100 mg en gang dagligt har en klinisk relevant indvirkning på plasmakoncentrationen af lægemidler, der er afhængige af transportproteiner for at blive absorberet og/eller elimineret, eller der metaboliseres via CYP-enzymet.

Samtidig administration af doravirin og det følsomme CYP3A-substrat midazolam gav dog et fald på 18% i eksponering for midazolam, hvilket tyder på, at doravirin kan være en svag CYP3A-induktor. Derfor skal der udvises forsigtighed, når doravirin administreres sammen med lægemidler, der er følsomme CYP3A-substrater, og som også har et smalt terapeutisk vindue (f.eks. tacrolimus og sirolimus).

##### *Lamivudin*

Lamivudin hverken hæmmer eller inducerer CYP-enzymet.

##### *Tenofovir*

På baggrund af resultaterne i *in vitro*-eksperimenter og tenofovirs kendte eliminationsvej er potentialet for CYP-medierede interaktioner, hvor tenofovir bliver involveret med andre lægemidler, lille.

#### Interaktionstabel

Tabel 1 viser de dokumenterede og andre potentielle lægemiddelinteraktioner med de individuelle komponenter i Delstrigo, men er ikke udtømmende (stigning angives med ↑, fald angives med ↓ og ingen ændring med ↔). Se pkt. 4.4 og 5.2 for oplysninger om potentielle lægemiddelinteraktioner med tenofovirdisoproxil eller lamivudin.

**Tabel 1: Interaktioner mellem enkeltstofferne i Delstrigo og andre lægemidler**

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir- disoproxil
Syre reducerende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroxid, oral suspension) (20 ml enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74; 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94; 1,12)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
pantoprazol (40 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76; 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77; 0,92)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
omeprazol	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhæmmere		

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
lisinopril	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ lisinopril	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antibiotika		
nafcillin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Antikonvulsiva		
carbamazepin oxcarbazepin phenobarbital phenytoin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86; 1,03)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
canagliflozin liraglutid sitagliptin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ canagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Midler mod diarré		
telotristatethyl	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Midler mod urinsyreigt og urikosuriske midler		



Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
lesinurad	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Antimykobakterielle midler		
Enkeltdosis rifampicin (600 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C <sub>max</sub> 1,40 (1,21; 1,63) C <sub>24</sub> 0,90 (0,80; 1,01)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Flere doser rifampicin (600 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C <sub>max</sub> 0,43 (0,35; 0,52) C <sub>24</sub> 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A-induktion)	
rifapentin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
rifabutin (300 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A-induktion)	Hvis doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil administreres samtidigt med rifabutin, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Antineoplastiske midler		
mitotan	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antipsykotika		
thioridazin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Azol-antimykotika		
ketoconazol (400 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05; 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Calciumantagonister		
diltiazem verapamil	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Cystisk fibrose-behandling		
lumacaftor	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Endothelinreceptorantagonister		
bosentan	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.
Hepatitis C-antivirale midler		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir en gang dagligt + 200 mg grazoprevir en gang dagligt, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C <sub>max</sub> 1,41 (1,25; 1,58) C <sub>24</sub> 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A-hæmning)  ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>max</sub> 0,96 (0,91; 1,01) C <sub>24</sub> 0,96 (0,89; 1,04)  ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C <sub>max</sub> 1,22 (1,01; 1,47) C <sub>24</sub> 0,90 (0,83; 0,96)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir enkeltdosis + 400 mg sofosbuvir enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	<p>↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97; 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Forventet: ↑ tenofovir</p>	Patienter, der får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, skal monitoreres for bivirkninger associeret med tenofovirdisoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin ↑ tenofovir</p>	Patienter, der får doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir, skal monitoreres for bivirkninger associeret med tenofovirdisoproxil.
sofosbuvir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
daclatasvir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir og dasabuvir +/- ritonavir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning grundet ritonavir)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
dasabuvir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ doravirin</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
glecaprevir, pibrentasvir	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
ribavirin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Naturlægemidler		
perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Hiv-antivirale midler		
tenofovir-disoproxil (300 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64; 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78; 1,12)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
lamivudin + tenofovir-disoproxil (300 mg lamivudin enkeltdosis + 245 mg tenofovir-disoproxil enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83; 1,06)  ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,05)  ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96; 1,42)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Immunsuppressiva		
tacrolimus sirolimus	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ doravirin ↓ tacrolimus, sirolimus (CYP3A-induktion)	Koncentrationen af tacrolimus og sirolimus i blodet skal monitoreres, da det kan være nødvendigt at justere dosis af disse stoffer.
Kinasehæmmere		
dabrafenib	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.

Andet		
sorbitolopløsning (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	<p>Enkeltdosis lamivudin oral opløsning 300 mg</p> <p>lamivudin AUC ↓ 14%; 32%; 35% C<sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%</p>	Undgå vedvarende anvendelse af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af hiv-1-virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
Opioidanalgetika		
methadon (Individualiseret dosis på 20-200 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg en gang dagligt)	<p>↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C<sub>max</sub> 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>24</sub> 0,80 (0,63; 1,03)</p> <p>↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C<sub>max</sub> 0,98 (0,93; 1,03) C<sub>24</sub> 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C<sub>max</sub> 0,97 (0,91; 1,04) C<sub>24</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
buprenorfin naloxon	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ buprenorfin ↔ naloxon</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Orale kontraceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt	<p>↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C<sub>max</sub> 0,83 (0,80; 0,87)</p> <p>↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
norgestimat/ethinylestradiol	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↔ norgestimat/ethinylestradiol</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	<p>Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.</p> <p>Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)</p>	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en 100 mg dosis doravirin tages dagligt ca. 12 timer efter dosis af doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg enkeltdosis, doravirin 120 mg en gang dagligt)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Interaktion med doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil er ikke undersøgt.  Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
↑ = stigning, ↓ = fald, ↔ = ingen ændring. CI = konfidensinterval. *AUC <sub>0-∞</sub> for enkeltdosis, AUC <sub>0-24</sub> for en gang dagligt.		

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af doravirin til gravide kvinder. Data fra et stort antal gravide kvinder (flere end 3 000 i første trimester), der tog det aktive enkeltstof lamivudin i kombination med andre antiretrovirale midler, indikerer ingen misdannelser. Data fra et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1 000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet associeret med tenofovir-disoproxil.

#### *Register over anvendelse af antiretroviral behandling under graviditet*

Med henblik på at monitorere maternelle-føtale udfald hos patienter, der er blevet eksponeret for antiretrovirale lægemidler under graviditeten, er der oprettet et register over anvendelse af antiretroviral behandling under graviditet. Læger tilskyndes til at registrere patienterne i dette register.

Dyreforsøg med doravirin indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Dyreforsøg med tenofovir-disoproxil indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af tenofovir-disoproxil, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Dyreforsøg med lamivudin viste en stigning i antallet af dødsfald i det tidlige fosterstadium hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overførsel af lamivudin via placenta har vist sig at forekomme hos mennesker. Lamivudin kan hæmme replikation af cellulær DNA (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af dette er ukendt.

For en sikkerheds skyld bør Delstrigo undgås under graviditeten.

### Amning

Det er ukendt, om doravirin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at doravirin udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

Lamivudin er påvist hos nyfødte/spædbørn, ammet af kvinder, som er i behandling. På baggrund af flere end 200 mor/barn-par, der blev behandlet mod hiv, er serumkoncentrationen af lamivudin hos spædbørn, ammet af mødre i behandling mod hiv, meget lav (< 4% af serumkoncentrationen hos moderen) og falder gradvist til et ikke-detekterbart niveau, når de ammede spædbørn når en alder af 24 uger. Der foreligger ingen data om lamivudins sikkerhed, når det administreres til børn, som er under tre måneder gamle.

Tenofovir udskilles i human mælk. Der er utilstrækkelig information om tenofovirs virkning hos nyfødte/spædbørn.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om Delstrigos indvirkning på fertilitet hos mennesker. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af doravirin, lamivudin eller tenofovirdisoproxil på fertilitet ved eksponeringsniveauer højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Delstrigo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret træthed, svimmelhed og døsighed under behandlingen med Delstrigo (se pkt. 4.8). Dette skal tages i betragtning ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I kliniske fase 3-studier med doravirin plus 2 nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) var de hyppigst rapporterede bivirkninger kvalme (4%) og hovedpine (3%).

### Bivirkningstabel

Bivirkninger med doravirin plus 2 NRTI'er fra kliniske fase 3-studier (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT og DRIVE-AHEAD) og erfaring efter markedsføring er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppighederne defineres som Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), Sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), Meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), eller Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Tabel over bivirkninger associeret med doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil**

Hyppighed	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Sjælden	pustuløst udslæt
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	neutropeni*, anæmi*, trombocytopeni*
Meget sjælden	ren erythrocyt aplasi*
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Ikke almindelig	hypofosfatæmi, hypokaliæmi*
Sjælden	hypomagnesiæmi, lactacidose*
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	unormale drømme, insomni <sup>1</sup>

Hyppighed		Bivirkninger	
Ikke almindelig		mareridt, depression <sup>2</sup> , angst <sup>3</sup> , irritabilitet, konfusion, suicidale tanker	
Sjælden		aggression, hallucinationer, tilpasningsforstyrrelse, ændret stemningsleje, søvngænger	
Nervesystemet			
Almindelig		hovedpine, svimmelhed, døsighed	
Ikke almindelig		opmærksomhedsforstyrrelse, hukommelsesbesvær, paræstesi, hypertoni, dårlig søvnkvalitet	
Meget sjælden		perifer neuropati (eller paræstesi)*	
Vaskulære sygdomme			
Ikke almindelig		hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig		hoste*, nasale symptomer*	
Sjælden		dyspnø, tonsillær hypertrofi	
Mave-tarm-kanalen			
Almindelig		kvalme, diarré, abdominalsmerter <sup>4</sup> , opkastning, flatulens	
Ikke almindelig		obstipation, abdominalt ubehag <sup>5</sup> , abdominal distension, dyspepsi, blød afføring <sup>6</sup> , gastrointestinale motilitetsforstyrrelser <sup>7</sup> , pankreatitis*	
Sjælden		tenesmi rectales	
Lever og galdeveje			
Sjælden		fedtlever*, hepatitis*	
Hud og subkutane væv			
Almindelig		alopeci*, udslæt <sup>8</sup>	
Ikke almindelig		pruritus	
Sjælden		allergisk dermatitis, rosacea, angioødem*	
Ikke kendt		toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig		muskelsygdomme*	
Ikke almindelig		myalgi, artralgi, rabdomyolyse* <sup>†</sup> , muskelsvaghed* <sup>†</sup>	
Sjælden		muskuloskeletale smerter, osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde med frakturer til følge)*, myopati*	
Nyrer og urinveje			
Ikke almindelig		forhøjet kreatinin*, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)*	
Sjælden		akut nyreskade, nyresygdom, sten i urinvejene, nefrolitiasis, akut nyresvigt*, nyresvigt*, akut tubulær nekrose*, nefritis (herunder akut interstitiel)*, nefrogen diabetes insipidus*	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Almindelig		træthed, feber*	
Ikke almindelig		asteni, utilpashed	
Sjælden		brystsmerter, kuldegysninger, smerter, tørst	
Undersøgelser			
Almindelig		forhøjet alaninaminotransferase <sup>9</sup>	



Hyppighed	Bivirkninger
Ikke almindelig	forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet lipase, forhøjet amylase, nedsat hæmoglobin
Sjælden	forhøjet kreatinfosfokinase i blodet
<p>*Denne bivirkning blev ikke identificeret som en bivirkning associeret med doravirin i kliniske fase 3-studier (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), men er inkluderet i denne tabel som en bivirkning baseret på produktresuméerne for 3TC og/eller TDF. Den højeste bivirkningskategori, der er rapporteret i produktresuméerne for 3TC eller TDF, er anvendt.</p> <p>†Denne bivirkning kan forekomme som en konsekvens af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for at have kausal sammenhæng med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.</p> <p><sup>1</sup>insomni inkluderer: insomni, initial insomni og søvnforstyrrelser.</p> <p><sup>2</sup>depression inkluderer: depression, forsænket stemningsleje, major depression (moderat til svær depression) og vedvarende depressive lidelser.</p> <p><sup>3</sup>angst inkluderer: angst og generaliseret angst.</p> <p><sup>4</sup>abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter.</p> <p><sup>5</sup>abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag.</p> <p><sup>6</sup>blød afføring inkluderer: blød afføring og unormal afføring.</p> <p><sup>7</sup>gastrointestinale motilitetsforstyrrelser inkluderer: gastrointestinale motilitetsforstyrrelser og hyppig afføring.</p> <p><sup>8</sup>udslæt inkluderer: udslæt, makuløst udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og urticaria.</p> <p><sup>9</sup>forhøjet alaninaminotransferase inkluderer: forhøjet alaninaminotransferase og hepatocellulær skade.</p>	

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

### *Svære kutane bivirkninger (SCARs)*

Svære kutane bivirkninger (SCARs), såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapporteret i forbindelse med regimer, der indeholder doravirin (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Sikkerheden af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil blev vurderet hos 45 hiv-1-inficerede pædiatriske patienter, der var virologisk suppresserede eller behandlingsnaive og i alderen 12 år til under 18 år, til og med uge 48 i et åbent studie (IMPAACT 2014 (Protokol 027)). Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske forsøgspersoner var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Doravirin

Der findes ingen information vedrørende potentielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

### Lamivudin

Da det var en ubetydelig mængde lamivudin, der blev fjernet via hæmodialyse (over 4 timer), kontinuerlig ambulant peritonealdialyse og automatiseret peritonealdialyse, er det ukendt, om kontinuerlig hæmodialyse vil være klinisk til gavn i tilfælde af overdosering med lamivudin.

### Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil fjernes effektivt via hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54%. Efter en enkelt 245 mg dosis tenofoviridisoproxil fjernede en hæmodialyse-session på 4 timer ca. 10% af den administrerede tenofovir-dosis.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, ATC-kode: J05AR24

### Virkningsmekanisme

#### *Doravirin*

Doravirin er en pyridinon-non-nukleosid-revers transkriptasehæmmer af hiv-1 og hæmmer hiv-1-replikation ved non-kompetitiv hæmning af hiv-1-revers transkriptase (RT). Doravirin hæmmer ikke de humane cellulære DNA-polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og mitokondrie-DNA-polymerase  $\gamma$ .

#### *Lamivudin*

Lamivudin er en nukleosidanalogue. Intracellulært fosforyleres lamivudin til dets aktive 5'-trifosfat-metabolit, lamivudintrifosfat (3TC-TP). Den primære virkningsmekanisme for 3TC-TP er hæmning af RT via DNA-kæde-terminering efter inkorporering af nukleotidanalogen.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Tenofoviridisoproxil er en acyklisk nukleosid-fosfonatdiester-analog af adenosinmonofosfat. Tenofoviridisoproxil kræver først diesterhydrolyse for at blive omdannet til tenofovir og efterfølgende fosforyleringer via cellulære enzymer for at blive til tenofoviridifosfat. Tenofoviridifosfat hæmmer aktiviteten af hiv-1-RT ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxyadenosin-5'-trifosfat og,

efter inkorporering i DNA, ved DNA-kæde-terminering. Tenofovirdifosfat er en svag hæmmer af DNA-polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og mitokondrie-DNA-polymerase  $\gamma$  hos pattedyr.

### Antiviral aktivitet i cellekultur

#### *Doravirin*

Doravirin havde en EC<sub>50</sub>-værdi på 12,0±4,4 nM mod vildtype-laboriestammer af hiv-1, når det blev testet under tilstedeværelse af 100% normalt humant serum ved brug af MT4-GFP-reporter-celler. Doravirin udviste antiviral aktivitet mod et bredt panel af primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC<sub>50</sub>-værdier fra 1,2 nM til 10,0 nM. Doravirins antivirale aktivitet var ikke antagonistisk ved kombination med lamivudin og tenofovirdisoproxil.

#### *Lamivudin*

Lamivudins antivirale aktivitet mod hiv-1 blev vurderet i en række cellelinjer, herunder monocytter og mononukleære celler fra perifert blod (PBMC), ved brug af standard-følsomhedsanalyser. EC<sub>50</sub>-værdierne lå i intervallet 0,003 til 15  $\mu$ M (1  $\mu$ M = 0,23  $\mu$ g pr. ml). Lamivudins median-EC<sub>50</sub>-værdier var 60 nM (interval: 20 til 70 nM), 35 nM (interval: 30 til 40 nM), 30 nM (interval: 20 til 90 nM), 20 nM (interval: 3 til 40 nM), 30 nM (interval: 1 til 60 nM), 30 nM (interval: 20 til 70 nM), 30 nM (interval: 3 til 70 nM) og 30 nM (interval: 20 til 90 nM) mod henholdsvis hiv-1 clade A-G- og gruppe O-vira (n = 3, med undtagelse af n = 2 for clade B). Ribavirin (50  $\mu$ M), der anvendes i behandlingen af kronisk hcv-infektion, nedsatte lamivudins anti-hiv-1-aktivitet 3,5 gange i MT-4-celler.

#### *Tenofovirdisoproxil*

Tenofovirs antivirale aktivitet mod laboratorie- og kliniske isolater af hiv-1 blev vurderet i T-lymfoblastcellelinjer, primære monocyt-/makrofagceller og lymfocytter fra perifert blod. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir lå i intervallet 0,04-8,5  $\mu$ M. I cellekultur udviste tenofovir antiviral aktivitet mod hiv-1 clade A, B, C, D, E, F, G og O (EC<sub>50</sub>-værdierne lå i intervallet 0,5-2,2  $\mu$ M).

### Resistens

#### *I cellekultur*

##### *Doravirin*

I cellekultur, der havde sit udspring i vildtype-hiv-1 af forskellige oprindelser og undertyper såvel som NNRTI-resistent hiv-1, blev der selekteret for doravirin-resistente stammer. Observerede aminosyresubstitutioner i RT omfattede: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Substitutionerne V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F gav reduktioner på 3,4-70 gange i følsomhed over for doravirin. Y318F i kombination med V106A, V106M, V108I eller F227C gav større reduktion i følsomhed over for doravirin end Y318F alene, hvilket gav en 10 gange reduktion i følsomhed over for doravirin. Der blev ikke selekteret for almindelige NNRTI-resistente mutationer (K103N, Y181C) i *in vitro*-studiet. V106A (der gav en ca. 19 gange ændring) viste sig som en initial substitution i undertype B-virus og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Efterfølgende opstod F227(L/C/V) eller L234I ud over V106-substitutionerne (dobbeltmutanter, der gav en > 100 gange ændring).

##### *Lamivudin*

Lamivudin-resistente varianter af hiv-1 er blevet fundet i cellekultur og hos forsøgspersoner, der blev behandlet med lamivudin. Genotypeanalyse viste, at resistensen skyldtes en specifik aminosyresubstitution i hiv-1-RT ved kodon 184, der ændrer methionin til enten isoleucin eller valin (M184V/I).

##### *Tenofovirdisoproxil*

Hiv-1-isolater, der blev selekteret for ved anvendelse af tenofovir, udtrykte en K65R-substitution i hiv-1-RT og viste en 2-4 gange reduktion i følsomhed over for tenofovir. Derudover er en K70E-substitution i hiv-1-RT blevet selekteret for ved anvendelse af tenofovir, som resulterer i, at følsomheden over for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir nedsættes i mindre grad.

## I kliniske studier

### Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

#### Doravirin

Fase 3-studierne, DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD, inkluderede tidligere ubehandlede patienter (n=747), hvor følgende NNRTI-substitutioner var del af eksklusionskriterierne: 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.

Følgende *de novo* resistens blev set i resistensanalyse-subgruppen (forsøgspersoner med hiv-1-RNA større end 400 kopier pr. ml ved virologisk svigt eller ved udtræden af studiet før tid, og hvor der var resistensdata).

**Tabel 3: Udvikling af resistens op til uge 96 i populationen med protokol-defineret virologisk svigt + populationen med udtræden af studiet før tid**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIer* (383)	DRV+r + NRTIer* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesfuld genotype, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens over for				
DOR eller kontrol (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-backbone	2**	0	6	5
Kun M184I/V	2	0	4	4
Kun K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIer i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTIer i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
**Forsøgspersonerne fik FTC/TDF				
ABC= abacavir; FTC= emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Opståede substitutioner i RT associeret med resistens over for doravirin inkluderede en eller flere af følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

#### Virologisk supprimerede voksne forsøgspersoner

DRIVE-SHIFT-studiet inkluderede virologisk supprimerede patienter (N=670) uden behandlingssvigt i anamnesen (se afsnittet Klinisk erfaring). Dokumenteret fravær af genotypisk resistens (forud for start af første behandling) over for doravirin, lamivudin og tenofovir var en del af inklusionskriterierne for de patienter, der skiftede fra et PI- eller INI-baseret regime. NNRTI-substitutionerne var udelukkende de ovenfor nævnte (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med undtagelse af RT-substitutionerne K103N, G190A og Y181C (accepteret i DRIVE-SHIFT). Dokumentation for genotypebestemmelse vedrørende resistens forud for behandling var ikke påkrævet for patienter, der skiftede fra et NNRTI-baseret regime.

I det kliniske studie DRIVE-SHIFT var der ingen forsøgspersoner, der udviklede genotypisk eller fænotypisk resistens over for DOR, 3TC eller TDF i de første 48 uger (øjeblikkeligt skift, N=447) eller 24 uger (sent skift, N=209) under behandlingen med Delstrigo. En forsøgsperson udviklede RT M184M/I-mutation og fænotypisk resistens over for 3TC og FTC under behandlingen med *baseline*-regimet. Ingen af de 24 forsøgspersoner (11 i den gruppe der skiftede øjeblikkeligt, 13 i den gruppe der skiftede sent) med NNRTI-mutationerne (RT K103N, G190A eller Y181C) ved *baseline* oplevede virologisk svigt til og med uge 48 eller på tidspunktet for seponering af behandlingen.

### *Pædiatriske forsøgspersoner*

I det kliniske studie IMPAACT 2014 (Protokol 027) var der ingen af de forsøgspersoner, der var virologisk suppresserede ved *baseline*, som opfyldte kriterierne for resistensanalyse. 1 behandlingsnaiv forsøgsperson, som opfyldte de protokoldefinerede kriterier for virologisk svigt (defineret som 2 konsekutive hiv-1-RNA testresultater  $\geq 200$  kopier/ml i plasma ved eller efter uge 24), blev vurderet med henblik på resistensudvikling; forekomst af genotypisk eller fænotypisk resistens over for doravirin, lamivudin eller tenofovir blev ikke påvist.

### Krydsresistens

Der er ikke påvist signifikant krydsresistens mellem doravirin-resistente hiv-1-varianter og lamivudin/emtricitabin eller tenofovir eller mellem lamivudin- eller tenofovir-resistente varianter og doravirin.

### *Doravirin*

Doravirin er blevet evalueret hos et begrænset antal patienter med NNRTI-resistens (K103N n=7, G190A n=1); alle patienter havde suppression til  $< 40$  kopier/ml i uge 48. Der er ikke klarlagt et *breakpoint* for reduktion i følsomhed forårsaget af forskellige NNRTI-substitutioner, der er forbundet med reduktion i klinisk virkning.

Laboratoriestammer af hiv-1 med de almindelige NNRTI-associerede mutationer K103N, Y181C eller K103N/Y181C-substitutioner i RT har en mindre end 3 gange reduktion i følsomhed over for doravirin sammenlignet med vildtype-virus ved vurdering under tilstedeværelsen af 100% normalt humant serum. I *in vitro*-studier var doravirin ved klinisk relevante koncentrationer i stand til at undertrykke følgende NNRTI-associerede substitutioner: K103N, Y181C og G190A.

Et panel af 96 forskelligartede kliniske isolater, der havde NNRTI-associerede mutationer, blev vurderet for følsomhed over for doravirin under tilstedeværelsen af 10% føtalt okseserum. Kliniske isolater med Y188L-substitution eller V106-substitutioner i kombination med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F viste en større end 100 gange reduktion i følsomhed over for doravirin. Andre substitutioner gav en 5-10 gange ændring (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevans af en 5-10 gange reduktion i følsomhed er ukendt.

Behandlingsrelaterede substitutioner associeret med resistens over for doravirin kan give krydsresistens over for efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin. Af de 8 forsøgspersoner, der udviklede en høj grad af resistens over for doravirin i de pivotale studier, havde 6 fænotypisk resistens over for EFV og nevirapin og 3 over for rilpivirin, og 3 havde delvis resistens over for etravirin på baggrund af *Monogram Phenosense*-analysen.

### *Lamivudin*

Der er observeret krydsresistens mellem NRTI'er. Lamivudin-resistens-substitutionen M184I/V medfører resistens over for emtricitabin. Lamivudin-resistente hiv-1-mutanter var også krydsresistente over for didanosin (ddI). Hos nogle forsøgspersoner, som er blevet behandlet med zidovudin plus didanosin, er der opstået isolater, som er resistente over for flere RT-hæmmere, herunder lamivudin.

### *Tenofovirdisoproxil*

Der er observeret krydsresistens mellem NRTI'er. K65R-substitutionen i hiv-1-RT, der blev selekteret for ved anvendelse af tenofovir, er også selekteret for hos nogle hiv-1-inficerede patienter, som blev behandlet med abacavir eller didanosin. Hiv-1-isolater med K65R-substitutionen viste også nedsat følsomhed over for emtricitabin og lamivudin. Derfor kan der forekomme krydsresistens mellem disse NRTI'er hos patienter, hvis virus har K65R-substitutionen. K70E-substitutionen, der blev selekteret for ved klinisk anvendelse af tenofovirdisoproxil, resulterer i nedsat følsomhed over for abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin og tenofovir. Hiv-1-isolater fra patienter (n=20), hvis hiv-1 udtrykte gennemsnitligt 3 zidovudin-associerede RT-aminosyresubstitutioner (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F eller K219Q/E/N), viste en 3,1 gange reduktion i følsomheden over for tenofovir. Forsøgspersoner, hvis virus udtrykte en L74V-RT-substitution uden zidovudin-resistens-associerede substitutioner (n=8), havde reduceret respons på tenofovirdisoproxil. Der foreligger begrænsede data

om patienter, hvis virus udtrykte en Y115F-substitution (n=3), Q151M-substitution (n=2) eller T69-insertion (n=4) i hiv-1-RT, og disse havde alle et reduceret respons i kliniske studier.

### Klinisk erfaring

#### *Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner*

Doravirins virkning er baseret på analyserne af 96 ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede fase 3-multicenterstudier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-inficerede forsøgspersoner, der ikke tidligere havde fået antiretroviral behandling (n=1.494). NNRTI-substitutioner, der var del af eksklusionskriterierne, er angivet i afsnittet om resistens.

I DRIVE-FORWARD blev 766 forsøgspersoner randomiseret og fik mindst 1 dosis af enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800 mg + 100 mg en gang dagligt, hver i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) eller abacavir/lamivudin (ABC/3TC) i henhold til investigators valg. Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 33 år (interval 18-69 år), 86% havde et CD4<sup>+</sup> T-celletal, som var større end 200 celler pr. mm<sup>3</sup>, 84% var mænd, 27% var ikke kaukasiere, 4% var samtidigt inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, 10% havde aids i anamnesen, 20% havde hiv-1-RNA større end 100 000 kopier pr. ml, 13% fik ABC/3TC, og 87% fik FTC/TDF; disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne.

I DRIVE-AHEAD blev 728 forsøgspersoner randomiseret og fik mindst 1 dosis af enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) en gang dagligt. Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 31 år (interval 18-70 år), 85% var mænd, 52% var ikke kaukasiere, 3% var samtidigt inficeret med hepatitis B- eller C-virus, 14% havde aids i anamnesen, 21% havde hiv-1-RNA > 100 000 kopier pr. ml, og 12% havde et CD4<sup>+</sup> T-celletal på < 200 celler pr. mm<sup>3</sup>; disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne.

Resultaterne i uge 48 og uge 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabel 4. Virkningen af doravirin-baserede regimer var konsistent på tværs af demografiske faktorer og prognostiske faktorer ved *baseline*.

**Tabel 4: Virkningsrespons (< 40 kopier/ml, *Snapshot*-metode) i pivotale studier**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIer (383)	DRV+ r + 2 NRTIer (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uge 48	83%	79%	84%	80%
Forskel (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
Uge 96*	72% (n=379)	64% (n=376)	76% (n=364)	73% (n=364)
Forskel (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
Resultat i uge 48 (< 40 kopier/ml) efter <i>baseline</i> -faktorer				
Hiv-1-RNA kopier/ml				
≤ 100 000	256/285 (90%)	248/282 (88%)	251/277 (91%)	234/258 (91%)
> 100 000	63/79 (80%)	54/72 (75%)	54/69 (78%)	56/73 (77%)
CD4-tal, celler/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-baggrundsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)	NA	
Undertype af virus				
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%)
Gennemsnitlig CD4-ændring fra <i>baseline</i>				
Uge 48	193	186	198	188
Uge 96	224	207	238	223

\*For uge 96 blev visse forsøgspersoner med manglende hiv-1-RNA-data udelukket fra analysen.

#### *Virologisk supprimerede voksne forsøgspersoner*

Virningen af skiftet fra et *baseline*-regime bestående af to nukleosid revers transkriptasehæmmere i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet PI, eller cobicistat-boostet elvitegravir, eller en NNRTI til Delstrigo blev evalueret i et randomiseret, åbent studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk supprimerede hiv-1-inficerede voksne. Forsøgspersonerne skal have været virologisk supprimerede (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på deres *baseline*-regime i mindst 6 måneder før indtræden i studiet, uden virologisk svigt i anamnesen, og med dokumenteret fravær af RT-substitutioner, der kan give resistens over for doravirin, lamivudin og tenofovir (se afsnittet Resistens). Forsøgspersonerne blev randomiseret til enten at skifte til Delstrigo ved *baseline* [N=447, *Immediate Switch Group* (ISG)] eller blive på deres *baseline*-regime indtil uge 24, hvor de skiftede til Delstrigo [N=223, *Delayed Switch Group* (DSG)]. Ved *baseline* var forsøgspersonernes gennemsnitsalder 43 år, 16% var kvinder og 24% var ikke kaukasiere.

I DRIVE-SHIFT-studiet blev øjeblikkeligt skift til Delstrigo påvist at være non-inferiørt ved uge 48 i forhold til at fortsætte på *baseline*-regimet ved uge 24, som det blev vurderet hos den del af forsøgspersonerne, der havde hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultaterne er vist i tabel 5. Der sås overensstemmende resultater for sammenligningen ved studiets uge 24 i hver behandlingsgruppe.

**Tabel 5: Virkningsrespons (*Snapshot*-metode) i DRIVE-SHIFT-studiet**

Resultat	Delstrigo En gang dagligt ISG Uge 48 N=447	Baseline-regime DSG Uge 24 N=223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Forskel (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Del (%) af forsøgspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml med baseline-regime modtog		
Ritonavir- eller cobicistat-boostet PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-boostet elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Del (%) af forsøgspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml ved baseline CD4 <sup>+</sup> T-celletal (celler/mm <sup>3</sup> )		
< 200 celler/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml <sup>†</sup>	3 %	4 %
Ingen virologiske data inden for tidsvinduet	8 %	3 %
Udtrådt af studie på grund af bivirkning eller død <sup>‡</sup>	3 %	0
Udtrådt af studie af andre grunde <sup>§</sup>	4 %	3 %
I studie men manglende data i tidsvinduet	0	0
<p>*95 % CI for behandlingsforskellen blev kalkuleret ved hjælp af den stratum-justerede Mantel-Haenszel-metode.</p> <p><sup>†</sup>Inkluderer forsøgspersoner som ophørte med studiebehandlingen eller udtrådte af studiet før uge 48 for ISG eller før uge 24 for DSG på grund af mangel på eller tab af virkning og forsøgspersoner med hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml i uge 48-vinduet for ISG og i uge 24-vinduet for DSG.</p> <p><sup>‡</sup>Inkluderer forsøgspersoner, som udtrådte af studiet på grund af bivirkninger (AE) eller død, hvis dette resulterede i ingen virologiske data ved behandling under det specificerede vindue.</p> <p><sup>§</sup>Andre grunde inkluderer: tabt i forhold til follow-up, non-compliance med studiebehandlingen, lægelig beslutning, protokolafvigelse, forsøgspersonens udtræden af studiet.</p> <p>Baseline-regime = ritonavir- eller cobicistat-boostet PI (især atazanavir, darunavir eller lopinavir), eller cobicistat-boostet elvitegravir eller NNRTI (især efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver især administreret sammen med to NRTI'er.</p>		

#### Udtræden af studiet på grund af bivirkninger

I DRIVE-AHEAD blev der set en lavere andel af forsøgspersoner, der var udtrådt af studiet på grund af en bivirkning ved uge 48, i Delstrigo-gruppen (3,0%) sammenlignet med EFV/FTC/TDF-gruppen (6,6%).

#### Pædiatrisk population

Virkingen af DOR/3TC/TDF blev vurderet i et åbent studie med en arm hos hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 15 år (interval 12 til 17), 58% var kvinder, 78% var asiater og 22% var negroide, og det gennemsnitlige CD4<sup>+</sup> T-celletal var 713 celler pr. mm<sup>3</sup> (interval 84 til 1 397). Efter skift til DOR/3TC/TDF forblev 95% (41/43) af de virologisk suppresserede



forsøgspersoner supprimerede (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 24, og 93% (40/43) forblev supprimerede (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 48.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Delstrigo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af humant immundefektvirus-1 (hiv-1)-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltdosis-administration af en doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil-tablet til raske forsøgspersoner (n=24) i fastende tilstand gav eksponeringer for doravirin, lamivudin og tenofovir, der var sammenlignelige med eksponeringerne ved administration af doravirin-tabletter (100 mg) plus lamivudin-tabletter (300 mg) plus tenofoviridisoproxil-tabletter (245 mg). Administration af en enkelt Delstrigo-tablet sammen med et fedtholdigt måltid til raske forsøgspersoner resulterede i en stigning i doravirins  $C_{24}$  på 26%, mens AUC og  $C_{max}$  ikke blev påvirket signifikant. Lamivudins  $C_{max}$  faldt med 19% med et fedtholdigt måltid, mens AUC ikke blev påvirket signifikant. Tenofovirs  $C_{max}$  faldt med 12%, og AUC steg med 27% med et fedtholdigt måltid. Disse forskelle i farmakokinetikken er ikke klinisk relevante.

### *Doravirin*

Doravirins farmakokinetik blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og hiv-1-inficerede forsøgspersoner. Doravirins farmakokinetik er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hiv-1-inficerede forsøgspersoner. *Steady state* blev generelt nået på dag 2 ved dosering en gang dagligt, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,4 for AUC<sub>0-24</sub>,  $C_{max}$  og  $C_{24}$ . Doravirins farmakokinetik ved *steady state* efter administration af 100 mg en gang dagligt til hiv-1-inficerede forsøgspersoner på baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse er vist nedenfor.

Parameter GM (%CV)	AUC <sub>0-24</sub> µg·t/ml	$C_{max}$ µg/ml	$C_{24}$ µg/ml
Doravirin 100 mg en gang dagligt	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Geometrisk gennemsnit, %CV: Geometrisk variationskoefficient

### Absorption

Efter oral dosering nås *peak*-plasmakoncentrationen 2 timer efter dosering. Doravirin har en estimeret absolut biotilgængelighed på ca. 64% for 100 mg tabletten.

### Fordeling

Baseret på administration af en intravenøs mikrodosis er doravirins fordelingsvolumen 60,5 l. Doravirin er ca. 76% bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformation

På baggrund af *in vitro*-data metaboliseres doravirin primært via CYP3A.

### Elimination

#### *Doravirin*

Doravirin har en terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 15 timer. Doravirin elimineres primært via oxidativ metabolisme medieret af CYP3A4. Biliær udskillelse af uomdannet lægemiddel kan bidrage til elimineringen af doravirin, men denne eliminationsvej forventes ikke at være signifikant. Uomdannet lægemiddel udskilles i mindre grad via urinen.

### *Lamivudin*

Efter oral administration absorberes lamivudin hurtigt og fordeles i høj grad. Efter oral administration af flere doser lamivudin 300 mg en gang dagligt i 7 dage til 60 raske forsøgspersoner var *steady state*- $C_{\max}$  ( $C_{\max,ss}$ )  $2,04 \pm 0,54$  mikrogram pr. ml (gennemsnit  $\pm$  SD), og 24-timers-*steady state*-AUC ( $AUC_{24,ss}$ ) var  $8,87 \pm 1,83$   $\mu\text{g}\cdot\text{t}$  pr. ml. Graden af binding til plasmaprotein er lav. Ca. 71% af en intravenøs dosis lamivudin genvindes som uomdannet lægemiddel i urinen. Lamivudin elimineres i mindre grad via metabolisering. Hos mennesker er den eneste kendte metabolit trans-sulfoxid-metabolitten (ca. 5% af en oral dosis efter 12 timer). I de fleste enkeltdosisstudier med hiv-1-inficerede forsøgspersoner, eller raske forsøgspersoner med serumprøvetagning over 24 timer efter dosering, lå den observerede gennemsnitlige eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) i intervallet 5 til 7 timer. Hos hiv-1-inficerede forsøgspersoner var total-*clearance*  $398,5 \pm 69,1$  ml/min (gennemsnit  $\pm$  SD).

### *Tenofovirdisoproxil*

Efter oral administration af en enkelt 245 mg dosis tenofovirdisoproxil til hiv-1-inficerede forsøgspersoner i fastende tilstand blev  $C_{\max}$  nået på en time.  $C_{\max}$ - og AUC-værdierne var henholdsvis  $0,30 \pm 0,09$   $\mu\text{g}$  pr. ml og  $2,29 \pm 0,69$   $\mu\text{g}\cdot\text{t}$  pr. ml. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil hos fastende forsøgspersoner er ca. 25%. Mindre end 0,7% tenofovir bindes til humane plasmaproteiner *in vitro* over intervallet 0,01 til 25  $\mu\text{g}$  pr. ml. Ca. 70-80% af den intravenøse dosis tenofovir genvindes som uomdannet lægemiddel i urinen inden for 72 timer efter dosering. Tenofovir elimineres ved en kombination af glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekretion med en renal *clearance* hos voksne med en CrCl større end 80 ml pr. minut på  $243,5 \pm 33,3$  ml pr. minut (gennemsnit  $\pm$  SD). Efter oral administration er tenofovirs terminale halveringstid ca. 12 til 18 timer. I *in vitro*-studier er det fastlagt, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP-enzymene.

### Nedsat nyrefunktion

#### *Doravirin*

Doravirin udskilles i mindre grad via nyrerne. I et studie, hvor 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med 8 forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion, var enkeltdosis-eksponeringen for doravirin 31% højere hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion. I en farmakokinetisk populationsanalyse, der omfattede forsøgspersoner med CrCl mellem 17 og 317 ml/min, havde nyrefunktionen ingen klinisk relevant indvirkning på doravirins farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat, moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller hos patienter i dialysebehandling (se pkt. 4.2).

#### *Lamivudin*

Studier med lamivudin viser, at plasmakoncentrationen (AUC) øges hos patienter med dysfunktion af nyrerne som følge af nedsat *clearance*. På baggrund af data om lamivudin frarådes Delstrigo til patienter med en CrCl på  $< 50$  ml/min.

#### *Tenofovirdisoproxil*

Farmakokinetiske parametre for tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis tenofovirdisoproxil 245 mg til 40 voksne forsøgspersoner, der ikke var inficeret med hiv og med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, som var defineret i henhold til CrCl ved *baseline* (normal nyrefunktion, når  $\text{CrCl} > 80$  ml/min, let nedsat ved  $\text{CrCl} = 50\text{--}79$  ml/min, moderat nedsat ved  $\text{CrCl} = 30\text{--}49$  ml/min og svært nedsat ved  $\text{CrCl} = 10\text{--}29$  ml/min). Sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (%CV) eksponering for tenofovir fra 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$  hos forsøgspersoner med  $\text{CrCl} > 80$  ml/min til henholdsvis 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$  og 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$  hos forsøgspersoner med let nedsat, moderat nedsat og svært nedsat nyrefunktion.

Tenofovirs farmakokinetik hos voksne forsøgspersoner, der ikke er i hæmodialysebehandling og har en CrCl på  $< 10$  ml/min, og hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD), der behandles med peritonealdialyse eller andre former for dialyse, er ikke undersøgt.

## Nedsat leverfunktion

### *Doravirin*

Doravirin metaboliseres og elimineres primært via leveren. Der var ingen klinisk relevant forskel i doravirins farmakokinetik i et studie, hvor 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (primært klassificeret som Child-Pugh-score B grundet øgede encefalopati- og ascites-scorer) blev sammenlignet med 8 forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat eller moderat nedsat leverfunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C) (se pkt. 4.2).

### *Lamivudin*

Lamivudins farmakokinetiske egenskaber er blevet bestemt hos forsøgspersoner med moderat til svært nedsat leverfunktion. Der skete ingen ændring i de farmakokinetiske parametre med aftagende leverfunktion. Lamivudins sikkerhed og virkning er ikke klarlagt ved tilstedeværelse af dekompenaseret leversygdom.

### *Tenofovirdisoproxil*

Tenofovirs farmakokinetik efter en 245 mg dosis tenofovirdisoproxil er blevet undersøgt hos ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med moderat til svært nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i tenofovirs farmakokinetik mellem forsøgspersoner med nedsat leverfunktion og raske forsøgspersoner.

## Pædiatrisk population

Den gennemsnitlige eksponering for doravirin var sammenlignelig med eksponeringen hos 54 pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, som vejede mindst 35 kg, og som fik doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil i IMPAACT 2014 (Protokol 027) i forhold til voksne efter administration af doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil. Eksponeringen for lamivudin og tenofovir hos pædiatriske forsøgspersoner efter administration af doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne efter administration af lamivudin og tenofovirdisoproxil (tabel 6).

**Tabel 6: Farmakokinetikken for doravirin, lamivudin, og tenofovir ved *steady-state* efter administration af doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil hos hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, som vejer mindst 35 kg**

Parameter*	Doravirin <sup>†</sup>	Lamivudin <sup>‡</sup>	Tenofovir <sup>‡</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (µg•t/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C <sub>24</sub> (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)
*Vist som geometrisk gennemsnit (%CV: geometrisk variationskoefficient) <sup>†</sup> Fra farmakokinetisk populationsanalyse (n=54) <sup>‡</sup> Fra intensiv farmakokinetisk analyse (n=10) Forkortelser: AUC=arealet under plasmakonzentrationskurven over tid; C <sub>max</sub> =maksimal koncentration; C <sub>24</sub> =koncentration ved 24 timer			

## Ældre

Selvom der er inkluderet et begrænset antal forsøgspersoner i alderen 65 år eller derover (n=36), er ingen klinisk relevante forskelle i doravirins farmakokinetik identificeret hos forsøgspersoner på mindst 65 år sammenlignet med forsøgspersoner under 65 år i et fase 1-studie eller i en farmakokinetisk populationsanalyse. Lamivudins og tenofovirs farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner over 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig.

## Køn

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder er identificeret for doravirin, lamivudin og tenofovir.

## Race

### *Doravirin*

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse af doravirin hos raske og hiv-1-inficerede forsøgspersoner er der ikke identificeret klinisk relevante racemæssige forskelle i doravirins farmakokinetik.

### *Lamivudin*

Der er ingen signifikante eller klinisk relevante racemæssige forskelle i lamivudins farmakokinetik.

### *Tenofovirdisoproxil*

Der var ikke et tilstrækkeligt antal fra de racemæssige og etniske grupper, som ikke var kaukasiere, til fyldestgørende at bestemme potentielle farmakokinetiske forskelle mellem disse populationer efter administrationen af tenofovirdisoproxil.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Reproduktionstoksicitet

#### *Doravirin*

Der er udført reproduktionsstudier med oralt administreret doravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer ca. 9 gange (rotter) og 8 gange (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker (RHD) uden indvirkning på den embryo-føtale (rotter og kaniner) eller præ-/postnatale (rotter) udvikling. Studier med drægtige rotter og kaniner viste, at doravirin overføres til fosteret via placenta og gav føtale plasmakoncentrationer på op til 40% (kaniner) og 52% (rotter) af de koncentrationer, der blev observeret hos moderdyrene på dag 20 i drægtighedsperioden.

Doravirin blev udskilt i mælken hos diegivende rotter efter oral administration og gav mælkekoncentrationer, der var ca. 1,5 gange plasmakoncentrationerne hos moderdyrene.

#### *Lamivudin*

Lamivudin var ikke teratogent i dyreforsøg, men der var tegn på en stigning i antallet af dødsfald i det tidlige fosterstadium hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer sammenlignet med de eksponeringer, der nås hos mennesker. Der blev ikke set en tilsvarende virkning hos rotter, selv ved meget høj systemisk eksponering.

#### *Tenofovirdisoproxil*

Studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen indvirkning på formerings-, fertilitets-, graviditets- eller føtale parametre. I et studie af peri- og postnatal toksicitet reducerede tenofovirdisoproxil imidlertid levedygtighedsindekset og vægten hos afkom ved maternelt toksiske doser.

### Karcinogenese

#### *Doravirin*

Langtidskarcinogenicitetsstudier af oralt administreret doravirin hos mus og rotter viste ingen tegn på karcinogent potentiale ved estimerede eksponeringer op til 6 gange (mus) og 7 gange (rotter) eksponeringerne hos mennesker ved RHD.

#### *Lamivudin*

Langtidskarcinogenicitetsstudier med lamivudin hos mus og rotter viste ingen tegn på karcinogent

potentiale ved eksponeringer op til 12 gange (mus) og 57 gange (rotter) eksponeringerne hos mennesker ved RHD.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Karcinogenicitetsstudier med oral administration hos rotter og mus viste kun en lav incidens af duodenale tumorer ved en ekstremt høj dosis hos mus. Det er ikke sandsynligt, at disse tumorer er af relevans for mennesker.

### Mutagenese

#### *Doravirin*

Doravirin var ikke genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

#### *Lamivudin*

Lamivudin var mutagent i en L5178Y-muselymfom-analyse og klastogent i en cytogenetisk analyse, hvor der blev brugt dyrkede lymfocytter fra mennesker. Lamivudin var ikke mutagent i en analyse af mikrobiel mutagenicitet, i en *in vitro*-celletransformationsanalyse, i en rottemikronukleusanalyse, i en cytogenetisk analyse af rotteknoglemarv og i en analyse for uplanlagt DNA-syntese i rottelever.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Tenofoviridisoproxil var mutagent i *in vitro*-muselymfomanalysen og negativt i en *in vitro*-analyse af bakteriel mutagenicitet (Ames' test). I en *in vivo*-musemikronukleusanalyse var tenofoviridisoproxil negativt, når det blev administreret til hanmus.

### Indvirkning på fertilitet

#### *Doravirin*

Der var ingen indvirkning på fertilitet, formeringsevne eller tidlig embryonal udvikling, når doravirin blev administreret til rotter ved op til 7 gange eksponeringen hos mennesker ved RHD.

#### *Lamivudin*

Lamivudin havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen indvirkning på formerings-, fertilitets-, graviditets- eller føtale parametre.

### Toksicitet efter gentagne doser

#### *Doravirin*

Administration af doravirin i toksicitetsstudier hos dyr var ikke forbundet med toksicitet.

#### *Lamivudin*

Administration af lamivudin i høje doser i toksicitetsstudier hos dyr var ikke forbundet med større organ toksicitet. Ved de højeste doser sås mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til en reduktion i levervægt. Af klinisk relevans sås en reduktion i antallet af erythrocytter og neutropeni.

#### *Tenofoviridisoproxil*

Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer større end eller lig med de kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfattede nyre- og knogleforandringer og et fald i serumkoncentrationen af fosfat. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og reduceret knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange

eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Croscarmellosematrik (E468)  
Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat  
Magnesiumstearat (E470b)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Silica, kolloid vandfri (E551)  
Natriumstearyl fumarat

#### Filmovertrukne

Carnaubavoks (E903)  
Hydroxypropylcellulose (E464)  
Gul jernoxid (E172)  
Lactosemonohydrat  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale flaske. Hold flasken tæt lukket for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke fjernes. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver karton indeholder en højdensitetspolyethylen (HDPE)-flaske med et børnesikret polypropylen-låg med silicagel-tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter
- 90 filmovertrukne tabletter (3 flasker a 30 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2018  
Dato for seneste fornyelse: 23. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **Ydre karton**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmovertrukne tabletter  
doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovirdisoproxil.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
90 (3 flasker a 30) filmovertrukne tabletter

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse. Sluges hel.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

#### **8. UDLØBSDATO**

EXP

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

delstrigo

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

### Etiket til tabletflaske

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg filmovertrukne tabletter  
doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovirdisoproxil.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Sluges hel.

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

#### 8. UDLØBSDATO

EXP

#### 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1333/001

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmovertrukne tabletter** doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproxil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Delstrigo
3. Sådan skal du tage Delstrigo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad Delstrigo er**

Delstrigo anvendes til behandling af infektion med hiv ('humant immundefekt-virus'). Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes 'antiretrovirale lægemidler'.

Delstrigo indeholder de aktive stoffer:

- doravirin – en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI)
- lamivudin – en nukleosidanalogs revers transkriptasehæmmer (NRTI)
- tenofovirdisoproxil – en nukleosidanalogs revers transkriptasehæmmer (NRTI).

##### **Anvendelse**

Delstrigo anvendes til behandling af hiv-infektion hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg. Hiv er det virus, der forårsager aids ('erhvervet immundefektsyndrom'). Du må ikke tage Delstrigo, hvis lægen har fortalt dig, at det virus, som forårsager din infektion, er resistent (modstandsdygtigt) over for et eller flere af lægemiddelstofferne i Delstrigo.

##### **Virkning**

Delstrigo virker ved at hæmme hiv-virusets evne til at formere sig (lave kopier af sig selv) i kroppen. Dette hjælper med at:

- nedsætte mængden af hiv i dit blod (dette kaldes din 'virusmængde')
- øge antallet af en slags hvide blodlegemer, der kaldes 'CD4<sup>+</sup> T-celler'. Dette kan gøre dit immunforsvar stærkere og kan nedsætte din risiko for tidlig død eller for at få infektioner, som følge af at dit immunforsvar er svækket.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Delstrigo**

### **Tag ikke Delstrigo**

- hvis du er allergisk over for doravirin, lamivudin eller tenofoviridisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Delstrigo (angivet i punkt 6)
- hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:
  - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lægemidler mod krampeanfald)
  - rifampicin, rifapentin (lægemidler mod tuberkulose)
  - perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod depression og angst) eller lægemidler, der indeholder perikon
  - mitotan (et lægemiddel til behandling af kræft)
  - enzalutamid (et lægemiddel til behandling af prostatakræft)
  - lumacaftor (et lægemiddel til behandling af cystisk fibrose).

Tag ikke Delstrigo, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Delstrigo. Se også listen under punktet “Brug af andre lægemidler sammen med Delstrigo”.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Delstrigo.

### **Alvorlige hudreaktioner**

Der er rapporteret alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med behandling med Delstrigo. Stop behandling med Delstrigo og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner beskrevet i punkt 4.

### **Forværring af hepatitis B-infektion**

Hvis du både har hiv- og hepatitis B-virus-infektion, kan din hepatitis B forværres, hvis du stopper med at tage Delstrigo. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver i flere måneder efter, at du er stoppet med behandlingen. Tal med lægen om din hepatitis B-behandling.

### **Nye eller forværrede nyreproblemer, herunder nyresvigt**

Dette kan forekomme hos nogle personer, der tager Delstrigo. Før og under behandlingen med Delstrigo vil lægen tage blodprøver for at undersøge din nyrefunktion.

### **Knogleproblemer**

Dette kan forekomme hos nogle personer, der tager Delstrigo. Knogleproblemer omfatter knoglesmerter og blødere eller tyndere knogler (hvilket kan føre til knoglebrud). Led- eller muskelsmerter eller muskelsvaghed kan også forekomme. Lægen kan blive nødt til at foretage yderligere undersøgelser for at kontrollere dine knogler.

### **Immunreaktiveringssyndrom**

Dette kan opstå, når du begynder at tage en hvilken som helst hiv-medicin, herunder Delstrigo. Dit immunforsvar kan blive stærkere og begynde at bekæmpe infektioner, der har været skjult i din krop i lang tid. Fortæl det straks til lægen, hvis du begynder at få nye symptomer, efter at du er startet med din hiv-medicin.

Autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

## **Børn og unge**

**Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn under 12 år eller børn, som vejer under 35 kg.**

Anvendelse af Delstrigo til børn under 12 år eller børn, som vejer under 35 kg, er endnu ikke undersøgt.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Delstrigo**

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Årsagen er, at andre lægemidler kan påvirke, hvordan Delstrigo virker, og Delstrigo kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker.

Der er visse lægemidler, som du ikke må tage sammen med Delstrigo. Se listen under punktet "Tag ikke Delstrigo".

Kontakt lægen, før du tager følgende lægemidler sammen med Delstrigo, da lægen kan blive nødt til at ændre på dosis af din medicin:

- bosentan (et lægemiddel til behandling af lungesygdom)
- dabrafenib (et lægemiddel til behandling af hudkræft)
- lesinurad (et lægemiddel til behandling af urinsyreigt)
- modafinil (et lægemiddel til behandling af overdreven søvnighed)
- nafcillin (et lægemiddel til behandling af visse bakterieinfektioner)
- rifabutin (et lægemiddel til behandling af visse bakterieinfektioner, f.eks. tuberkulose)
- telotristatethyl (et lægemiddel til behandling af diarré hos personer med karcinoidsyndrom)
- thioridazin (et lægemiddel til behandling af psykiske lidelser såsom skizofreni).

Hvis lægen beslutter, at du skal tage disse lægemidler sammen med Delstrigo, vil lægen ordinere en 100 mg tablet doravirin, som du skal tage dagligt, ca. 12 timer efter at du har taget Delstrigo.

Det kan være nødvendigt for lægen at kontrollere medicinindholdet i blodet eller holde øje med, om du får bivirkninger, hvis du tager følgende lægemidler sammen med Delstrigo:

- ledipasvir/sofosbuvir (lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion)
- sirolimus (et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation)
- sofosbuvir/velpatasvir (lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion)
- tacrolimus (et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation)
- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds om risici og fordele ved at tage Delstrigo. Det bør undgås at anvende Delstrigo under graviditet. Dette skyldes, at Delstrigo ikke er undersøgt under graviditet, og det er ukendt, om Delstrigo kan skade dit ufødte barn, mens du er gravid.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Vær forsigtig, når du fører motorkøretøj, kører på cykel eller betjener maskiner, hvis du føler dig træt, svimmel eller søvnig, efter at du har taget dette lægemiddel.

## **Delstrigo indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (lactose).

### **3. Sådan skal du tage Delstrigo**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Delstrigo er en kombinationsbehandling, der tages som en enkelt tablet til behandling af hiv-infektion.

#### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede dosis er 1 tablet en gang dagligt. Hvis du tager visse lægemidler, kan lægen blive nødt til at ændre den mængde doravirin, du tager. Se punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Delstrigo" for en liste over lægemidler.

#### **Sådan skal du tage dette lægemiddel**

- Slug tabletten hel (du må ikke knuse eller tygge tabletten).
- Dette lægemiddel kan tages med mad eller mellem måltiderne.

#### **Hvis du har taget for meget Delstrigo**

Du må ikke tage mere end den anbefalede dosis. Hvis du kommer til at tage mere, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Delstrigo**

- Det er vigtigt, at du ikke glemmer eller springer doser af Delstrigo over.
- Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis din næste dosis imidlertid skal tages inden for 12 timer, så spring den glemte dosis over, og tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter din behandling som før.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis af Delstrigo som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du holder op med at tage Delstrigo**

Sørg for ikke at løbe tør for Delstrigo. Forny din recept, eller kontakt lægen, inden du løber tør.

Hvis du holder op med at tage Delstrigo, vil det være nødvendigt for lægen at undersøge dit helbred ofte og tage blodprøver regelmæssigt i flere måneder for at kontrollere din hiv-infektion. Hvis du har hiv-infektion og hepatitis B-infektion, er det særligt vigtigt ikke at stoppe med din Delstrigo-behandling uden først at have talt med lægen. Nogle patienter har haft blodprøver eller symptomer, der indikerede, at deres hepatitis var blevet forværret, efter at de var stoppet med lamivudin eller tenofoviridisoproxil (to af de tre aktive stoffer i Delstrigo). Hvis behandlingen med Delstrigo stoppes, kan lægen anbefale, at du genoptager hepatitis B-behandling. Det kan være nødvendigt, at du får taget blodprøver i 4 måneder, efter at du er stoppet med behandlingen for at undersøge, hvordan din lever fungerer. Det frarådes at stoppe behandlingen hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da det kan føre til forværring af deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have talt med lægen.

Stop behandling med Delstrigo og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer: rødlige ikke-hævede, mållignende eller cirkulære pletter på maven, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan forekomme efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheden af disse reaktioner kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

## Andre bivirkninger, der kan forekomme

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- unormale drømme, søvnbesvær (søvnløshed)
- hovedpine, svimmelhed, søvnighed
- hoste, nasale symptomer
- kvalme, diarré, mavesmerter, opkastning, luft i maven (flatulens)
- hårtab, udslæt
- muskelsymptomer (smerter, stivhed)
- træthedsfølelse, feber.

Blodprøver kan også vise:

- øget indhold af leverenzzymer (ALAT).

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- mareridt, depression, angst, irritabilitet, forvirring, selvmordstanker
- koncentrationsbesvær, hukommelsesproblemer, prikken og snurren i hænder og fødder, muskelstivhed, dårlig søvnkvalitet
- højt blodtryk
- forstoppelse, mavegener, hævet eller oppustet mave (abdominal distention), fordøjelsesproblemer, blød afføring, mavekramper, hyppig afføring, betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) (forårsager mavesmerter, opkastning)
- kløe
- ledsmerter, nedbrydning af muskelvæv, muskelsvaghed
- svaghedsfølelse, generel følelse af ubehag.

Blodprøver kan også vise:

- nedsat antal hvide blodlegemer i blodet (neutropeni)
- nedsat antal røde blodlegemer i blodet (anæmi)
- nedsat indhold af blodplader i blodet (øget blødningstendens)
- nedsat indhold af fosfat
- nedsat indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- forhøjet indhold af leverenzzymer (ASAT)
- forhøjet indhold af lipase
- forhøjet indhold af amylase
- nedsat indhold af hæmoglobin.

Muskelsmerter, muskelsvaghed og nedsat indhold af kalium eller fosfat i blodet kan forekomme på grund af beskadigede nyrerørsceller.

**Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer:

- aggression, hallucinationer, besvær med at tilpasse sig forandringer, humørsvingninger, søvngænger
- vejrtrækningsproblemer, forstørrede mandler
- følelse af ufuldstændig tømning efter afføring
- forstørret lever eller fedtlever, gul hud eller gule øjne, ondt i maven (abdomen) forårsaget af leverbetændelse
- inflammation i huden på grund af allergi, rødme på kinder, næse, hage eller pande, buler eller bumser i ansigtet, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- muskelsvaghed, svækkelse af knoglerne (med knoglesmerter og nogle gange med knoglebrud til følge)
- nyreskade, nyresten, nyresvigt, beskadigede nyrerørsceller, nyreskader, afgivelse af store mængder urin og tørstfølelse
- brystmerter, kuldefølelse, smerter, tørst.

Blodprøver kan også vise:

- nedsat indhold af magnesium
- lactacidose (for meget mælkesyre i blodet)
- forhøjet indhold af kreatinfosfokinase.

**Meget sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer:

Blodprøver kan også vise:

- manglende dannelse af nye røde blodlegemer i knoglemarven (ren erythrocyt aplasi).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP.
- Flasken indeholder et tørremiddel, som beskytter tabletterne mod fugt. Der kan være flere af dem i flasken. Lad tørremidlet blive i flasken og lad være med at kassere det, før du er færdig med at tage al medicinen.
- Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Delstrigo indeholder:

- Aktive stoffer: 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- Øvrige indholdsstoffer: croscarmellosenatrium (E468), hypromelloseacetatsuccinat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), silica, kolloid vandfri (E551) og natriumstearyl fumarat. Tabletterne er fillovertrukket med et overtræksmateriale med følgende indholdsstoffer: carnaubavoks (E903), hypromellose (E464), gul jernoxid (E172), lactosemonohydrat, titandioxid (E171) og triacetin (E1518).

### Udseende og pakningsstørrelser

Delstrigo fås som en gul, oval, fillovertrukket tablet med virksomhedslogo og 776 præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- 1 flaske med 30 fillovertrukne tabletter
- 90 fillovertrukne tabletter (3 flasker a 30 fillovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.