Zkrácená informace o produktu Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg potahované tablety

Složení: doravirinum 100 mg, lamivudinum 300 mg a tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg odpovídající tenofovirum disoproxilum 245 mg. **Indikace:** *Léčba* dospělých infikovaných HIV-1 bez prokázané předchozí či současné rezistence na léčiva ze třídy NNRTI, lamivudinu nebo tenofoviru. *Léčba* dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg, kteří jsou infikováni HIV-1 bez prokázané předchozí či současné rezistence na léčiva ze třídy NNRTI, lamivudin nebo tenofovir a kt. zaznamenali toxicity, které vylučují použití jiných režimů, které neobsahují tenofovir-disoproxil. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka Delstrigo je jedna 100/300/245 mg tableta užívaná perorálně 1x denně s jídlem nebo bez jídla. *Úprava dávky:* Pokud je Delstrigo podáván současně s rifabutinem, má být dávka doravirinu zvýšena na 100 mg 2x denně. Toho je dosaženo přidáním jedné 100mg tablety doravirinu (ve formě monokomponentního přípravku), přibližně 12 hodin po dávce Delstrigo. Současné podávání doravirinu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno (předpokládá se pokles koncentrací doravirinu). Pokud se současnému podávání s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. dabrafenibem, lesinuradem, bosentanem, thioridazinem, nafcilinem, modafinilem, ethyl-teloristátem) nelze vyhnout, užívá se denně jedna 100mg tableta doravirinu, přibližně 12 hodin po dávce Delstrigo. *Vynechaná dávka:* Jestliže pacient vynechá dávku Delstrigo do 12 hodin od doby, kdy ji obvykle užívá, má ji užít, jakmile to bude možné a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže pacient dávku Delstrigo vynechá a uplynulo více než 12 hodin, neměl by vynechanou dávku užívat a měl by místo toho užít příští dávku v pravidelně plánovanou dobu. Pacient nemá užívat 2 dávky najednou. Zvláštní populace: *Starší pacienti* - o používání doravirinu, lamivudinu a tenofovir-disoproxilu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou jen omezené údaje. Nejsou žádné důkazy o tom, že by starší pacienti potřebovali jiné dávkování, než mladší pacienti. U této věkové skupiny se kvůli s věkem souvisejícím změnám, jako je pokles renálních funkcí, doporučuje zvláštní opatrnost. *Porucha funkce ledvin* - u dospělých s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 50 ml/min není úprava dávky Delstrigo nutná. Delstrigo se nemá nasazovat u pacientů s odhadovanou CrCl < 50 ml/min. Delstrigo je nutno vysadit, pokud odhadovaná CrCl klesne pod 50 ml/min. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je potřebná úprava dávkovacího intervalu lamivudinu a tenofovir-disoproxilu, jíž nelze pomocí kombinované tablety dosáhnout. *Porucha funkce jater* - u pacientů s lehkou (třída A dle Child-Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Child-Pugh) poruchou funkce jater není úprava dávky doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Child-Pugh) nebyl doravirin studován. Není známo, zda se u pacientů se těžkou poruchou funkce jater expozice doravirinu zvýší. Proto se doporučuje opatrnost. *Pediatrická populace - b*ezpečnost a účinnost Delstrigo u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 35 kg nebyly stanoveny. Způsob podání - Delstrigo se musí užívat perorálně, 1x denně s jídlem nebo bez jídla a musí se polykat celý. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1SPC. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A ze skupiny cytochromu P450, je kontraindikováno, protože se předpokládá, že dojde k významnému poklesu plasmatických koncentrací doravirinu, což může účinnost Delstrigo snižovat (karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifapentin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mitotan, enzalutami, lumakaftor). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Substituce NNRTI a používání doravirinu - Doravirin nebyl hodnocen u pacientů s předchozím virologickým selháním jiné antiretrovirové terapie. Mutace asociované s NNRTI zjištěné při screeningu byly součástí vylučovacích kritérií ve studiích fáze 2b/3. Hraniční hodnota pro sníženou citlivost, k níž došlo různými substitucemi v NNRTI a jenž je spojena se snížením klinické účinnosti, nebyla stanovena. Není k dipozici dostatečný klinický důkaz, který by podpořil používání u pacientů infikovaných HIV-1 se známkami rezistence k NNRTI. Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR): Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou léčivými přípravky obsahujícími doravirin hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.8 SPC). V okamžiku předepsání léčby mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba léčbu doravirinem okamžitě ukončit a podle potřeby zvážit alternativní léčbu. Klinický stav pacienta má být pečlivě sledován a má být zahájena odpovídající léčba. Pokud se u pacienta při užívání doravirinu rozvinula závažná reakce jako je TEN, nesmí být u tohoto pacienta léčba doravirinem nikdy znovu zahájena.* Závažná akutní exacerbace hepatitidy B u pacientů koinfikovaných HIV-1 a HBV - všichni pacienti s HIV-1 mají být před zahájením antiretrovirové léčby testováni na přítomnost viru hepatitidy B (HBV). U pacientů koinfikovaných HIV-1 a HBV, kteří vysadili léčbu lamivudinem nebo tenofovir-disoproxilem, což jsou dvě složky přípravku Delstrigo, byly hlášeny závažné akutní exacerbace hepatitidy B (např. dekompenzace a selhání jater). Pacienti, kteří jsou koinfikováni HIV-1 a HBV, mají nejméně několik měsíců po ukončení léčby přípravkem Delstrigo být pečlivě sledováni jak klinicky, tak laboratorně. Pokud je to vhodné, lze doporučit zahájení léčby hepatitidy B, zvláště u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou, protože exacerbace hepatitidy po léčbě může vést k dekompenzaci a selhání jater. Nový výskyt nebo zhoršení poruchy funkce ledvin - při používání tenofovir-disoproxilu, což je jedna ze složek Delstrigo, byla hlášena porucha funkce ledvin, včetně akutního selhání ledvin a Fanconiho syndromu (renální tubulární poškození s těžkou hypofosfatemií). Delstrigo je nutno se vyhnout při současném nebo nedávném použití nefrotoxických léčivých přípravků (např. vysokých nebo opakovaných dávek nesteroidních antirevmatik (NSAID)). U pacientů infikovaných HIV s rizikovými faktory renální dysfunkce, kteří se zdáli být při léčbě tenofovir-disoproxilem stabilizováni, byly po nasazení vysokých nebo opakovaných dávek nesteroidních antirevmatik hlášeny případy akutního selhání ledvin. Projevem proximální renální tubulopatie mohou být přetrvávající nebo zhoršující se bolesti kostí, bolesti v končetinách, fraktury a/nebo bolest nebo slabost svalů, což má být u ohrožených pacientů podnětem k vyhodnocení renálních funkcí. U všech pacientů se před zahájením léčby Delstrigo a podle klinické potřeby i v jejím průběhu doporučuje stanovit odhadovanou CrCl. U pacientů ohrožených renální dysfunkcí, včetně pacientů, kteří byli v minulosti postiženi renálními příhodami při užívání adefovir-dipivoxilu, se doporučuje před zahájením léčby Delstrigo stanovit odhadovanou CrCl, hladiny sérového fosforu, glukózy v moči a bílkoviny v moči, přičemž během léčby Delstrigo je nutno podle pacientova zdravotního stavu provádět častější vyhodnocování renálních funkcí. Lamivudin a tenofovir-disoproxil se vylučují hlavně ledvinami. Delstrigo je nutno vysadit, pokud odhadovaná CrCl klesne pod 50 ml/min, protože tabletou s fixní kombinací nelze dosáhnout úpravy intervalu mezi dávkami potřebné u lamivudinu a tenofovir-disoproxilu. Ztráta kostní hmoty a poruchy mineralizace: *Hustota minerálů v kosti* - v klinických hodnoceních u dospělých infikovaných HIV-1 byl tenofovir-disoproxil spojen s mírně většími poklesy hustoty minerálů v kosti a zvýšením biochemických markerů kostního metabolismu, což naznačuje zvýšení kostního obratu v porovnání s komparátory. Sérové hladiny parathormonu a hladiny 1,25-vitaminu D byly u subjektů léčených tenofovir-disoproxilem rovněž vyšší. V jiných studiích (prospektivních a průřezových) byly nejvýraznější poklesy hustoty minerálů v kosti pozorovány u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci režimů obsahujících potencovaný inhibitor proteázy. S proximální renální tubulopatií mohou být spojeny kostní abnormality (vzácně přispívající k frakturám).Vliv změn hustoty minerálů v kosti a biochemických markerů

souvisejících s tenofovir-disoproxilem na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko fraktury není znám. Vyhodnocení hustoty minerálů v kosti je nutno zvážit u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří mají v anamnéze patologickou frakturu kosti nebo jiné rizikové faktory osteoporózy nebo ztrátu kostní hmoty. I když vliv suplementace kalcia a vitaminu D nebyl studován, může být u všech pacientů taková suplementace užitečná. Při podezření na kostní abnormality je nutno si vyžádat příslušné konzilium. *Poruchy mineralizace*ve spojení s používáním tenofovir-disoproxilu byly hlášeny případy osteomalacie související s proximální renální tubulopatií, projevující se jako bolesti kostí nebo bolesti v končetinách, které mohou přispívat k frakturám. Při proximální renální tubulopatii byly rovněž hlášeny artralgie a svalové bolesti nebo slabost. U pacientů s rizikem renální dysfunkce, kteří během léčby přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil mají přetrvávající nebo zhoršující se kostní nebo svalové příznaky, je nutno uvažovat o hypofosfatemii a osteomalacii sekundární po proximální renální tubulopatii. Současné podávání s dalšími antiretrovirotiky - kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil se nesmí podávat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudin nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid nebo adefovir-dipivoxil. Kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil se nemá podávat s doravirinem, ledaže by to bylo potřeba k úpravě dávky (např. s rifabutinem). Použití s induktory CYP3A - při předepisování doravirinu s léčivými přípravky, které mohou snížit expozici doravirinu, je nutná opatrnost. Syndrom imunitní reaktivace - u pacientů léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií byl hlášen syndrom imunitní reaktivace. Během počáteční fáze kombinované antiretrovirové léčby se může u pacientů s reagujícím imunitním systémem vyvinout zánětlivá odpověď na neaktivní nebo reziduální oportunní infekce (jako jsou infekce bakterií *Mycobacterium avium*, cytomegalovirová infekce, pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* [PCP] nebo tuberkulóza), což si může vyžádat další vyšetření a léčbu. Při imunitní reaktivaci byl rovněž hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba, autoimunitní hepatitida, polymyozitida a Guillainův-Barrého syndrom); doba do nástupu je však variabilnější a k výskytu může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby. Laktóza - Delstrigo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Delstrigo představuje kompletní režim léčby infekce HIV-1, proto se nemá podávat s dalšími antiretrovirotiky. Informace o potenciálních interakcích s jinými antiretrovirotiky nejsou uvedeny. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Kompletní výčet interakcí viz Tabulka 1 SPC Delstrigo. Vliv jiných léčivých přípravků na doravirin, lamivudin a tenofovir-disoproxil *Doravirin* - Doravirin se primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A, přičemž se předpokládá, že léčivé přípravky, které CYP3A indukují nebo inhibují, budou mít vliv na clearance doravirinu. Doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil by se neměly podávat současně s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A, protože se předpokládá, že dojde k významným poklesům plasmatických koncentrací doravirinu, což může snížit účinnost doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu. Současné podávání se středně silným induktorem CYP3A rifabutinem snižovalo koncentrace doravirinu. Pokud se přípravek Delstrigo podává současně s rifabutinem, je nutno 12 hodin po počáteční dávce doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu podat 100mg dávku doravirinu. Současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s dalšími středně silnými induktory CYP3A nebylo hodnoceno, ale předpokládá se pokles koncentrací doravirinu. Pokud se současnému podávání s jinými středně silnými induktory CYP3A (např. debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcilin, modafinil, ethyl-telotristat) nelze vyhnout, musí se přibližně 12 hodin po podání dávky doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu podávat 100mg dávka doravirinu denně. Současné podávání doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxilu a léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím doravirinu. Pokud se však doravirin podává s inhibitory CYP3A, úprava dávky není potřebná. *Lamivudin* - jelikož se lamivudin primárně eliminuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece, může současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky, které snižují renální funkce nebo konkurují při aktivní tubulární sekreci, zvýšit sérové koncentrace lamivudinu. *Tenofovir-disoproxil* - jelikož se tenofovir primárně eliminuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece, může současné podávání doravirinu/lamivudinu/tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky, které snižují renální funkce nebo konkurují při aktivní tubulární sekreci prostřednictvím OAT1, OAT3 nebo MRP4, zvýšit sérové koncentrace tenofoviru. Vzhledem k tenofovir-disoproxilové složce kombinace doravirin/lamivudin/tenofovir-disoproxil je nutno se vyhnout používání přípravku při současném nebo nedávném použití nefrotoxických léčivých přípravků. Některými příklady, výčet však není úplný, jsou aciklovir, cidofovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir, aminoglykosidy (např. gentamicin), vysoké nebo opakované dávky nesteroidních antirevmatik. Vliv doravirinu, lamivudinu a tenofovir-disoproxilu na jiné léčivé přípravky *Doravirin* - není pravděpodobné, že by doravirin v dávce 100 mg jednou denně měl klinicky relevantní vliv na plasmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou při absorpci a/nebo eliminaci závislé na transportních proteinech, nebo které se metabolizují enzymy CYP. Nicméně současné podávání doravirinu a citlivého substrátu CYP3A midazolamu vedlo k 18 % poklesu expozice midazolamu, což naznačuje, že doravirin může být slabým induktorem CYP3A. Proto je při současném podávání doravirinu a léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP3A a které zároveň mají úzké terapeutické rozmezí (např. takrolimus a sirolimus), nutná opatrnost. *Lamivudin* - enzymy CYP ani neinhibuje, ani neindukuje. *Tenofovir* - potenciál k interakcím s jinými léčivými přípravky zprostředkovaným CYP nízký. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství - velké množství údajů získaných u těhotných žen (více než 3 000 závěrů z prvního trimestru), které užívaly individuální aktivní složku lamivudin v kombinaci s jinými antiretrovirotiky, žádnou malformační toxicitu neuvádí. Středně velké množství údajů získaných u těhotných žen (mezi 300 až 1 000 závěrů z těhotenství) žádné malformace ani fetální/neonatální toxicitu související s tenofovir-disoproxilem neuvádí. *Antiretrovirový těhotenský registr* - k monitorování výsledků u matek i plodů u pacientek exponovaných v těhotenství antiretrovirovým látkám byl zaveden antiretrovirový těhotenský registr. Lékařům se doporučuje pacientky do tohoto registru zapsat. Studie doravirinu na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu. Studie tenofovir-disoproxilu na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky tenofovir-disoproxilu, pokud jde o reprodukční toxicitu. Studie lamivudinu na zvířatech prokázaly zvýšení počtu časných úmrtí embryí u králíků, nikoli však u potkanů. Placentální přenos lamivudinu byl u lidí prokázán. Lamivudin může inhibovat replikaci DNA v buňce. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Z preventivních důvodů se doporučuje Delstrigo v těhotenství nepoužívat. Kojení: Není známo, zda se doravirin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané na zvířatech vylučování doravirinu do mléka neprokázaly. Lamivudin byl zjištěn u kojených novorozenců/dětí léčených žen. Na základě více než 200 párů matka/dítě léčených pro infekci HIV jsou sérové koncentrace lamivudinu u kojených dětí žen léčených pro HIV velmi nízké (< 4 % sérových koncentrací u matky) a progresivně klesají na nedetekovatelné hladiny, jakmile kojenci dosáhnou 24 týdnů věku. Tenofovir se vylučuje do lidského mléka. O vlivu tenofoviru na novorozence/kojence není k dispozici dostatek informací. Vzhledem k možnosti přenosu HIV-1 a potenciálně závažným nežádoucím

účinkům u kojených dětí je nutno matky poučit, aby nekojily, pokud užívají Delstrigo. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily*. Fertilita - o účinku Delstrigo na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky doravirinu, lamivudinu ani tenofovir-disoproxilu na fertilitu při vyšších expozičních hladinách, než jsou expozice u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Delstrigo může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (byly hlášeny únava, závrať a somnolence). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, u kterých se má za to, že případně nebo pravděpodobně souvisejí s doravirinem, byly nauzea (4 %) a bolest hlavy (3 %). Tabulkový souhrn nežádoucích účinků viz SPC Delstrigo. **Předávkování:** Doravirin **- o** potenciálních akutních příznacích a známkách předávkování doravirinem nejsou žádné informace. Lamivudin - jelikož (4hodinovou) hemodialýzou, kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou a automatizovanou peritoneální dialýzou byla odstraněna pouze zanedbatelná množství lamivudinu, není známo, zda při předávkování lamivudinem poskytne kontinuální hemodialýza klinický prospěch. Tenofovir-disoproxil - hemodialýzou se odstraňuje účinně s koeficientem extrakce přibližně 54 %. Po jedné 245mg dávce tenofovir-disoproxilu odstranila 4hodinová hemodialýza přibližně 10 % podané dávky tenofoviru. **Balení:** 1 lahvička se 30 potahovanými tabletami, 90 potahovaných tablet (3 lahvičky se 30 potahovanými tabletami). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031. BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1333/001, EU/1/18/1333/002. **Datum revize textu:** 14.10.2024 **RCN:** 000026986-CZ

***** *Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o léčivém přípravku.*

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

MSD Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika , Tel.: +420 233 010 111, dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ISI-4651