1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Het tegelijk toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde doravirine-concentraties worden verwacht. Indien het tegelijk toedienen met andere matige CYP3A-inductoren (bv. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet kan worden voorkomen, dan moet één tablet doravirine van 100 mg dagelijks worden ingenomen. De doravirine moet ongeveer 12 uur na de dosis van Delstrigo worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

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

Speciale populaties

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

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

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

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

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NNRTI-substituties en gebruik van doravirine

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

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

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

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

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

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

Nieuw ontstaan van of verergering van een nierfunctiestoornis

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

Delstrigo moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld hoog gedoseerde of meervoudige niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID's] (zie rubriek 4.5). Gevallen van acuut nierfalen na het starten van hoog gedoseerde of meervoudige NSAID's zijn gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten met risicofactoren voor nierfalen, die op tenofovirdisoproxil stabiel leken. Sommige patiënten moesten in het ziekenhuis worden opgenomen en niervervangende therapie ondergaan. Alternatieven voor NSAID's moeten, indien nodig worden overwogen bij patiënten met een risico op nierdisfunctie.

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

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

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

Botafwijkingen bij volwassenen

Botafwijkingen, zoals osteomalacie, kunnen soms bijdragen aan fracturen. De patiënt kan hierbij last hebben van aanhoudende of verergerende botpijn. Dit kan verband houden met proximale niertubulopathie door tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.8).

Een afname in de botmineraaldichtheid (BMD) is waargenomen bij het gebruik van tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken van maximaal 144 weken bij patiënten die leven met hiv of HBV. Na stopzetting van de behandeling verbeterden deze BMD-afnames over het algemeen.

In andere onderzoeken (prospectief en transversaal) werden de sterkste dalingen in BMD waargenomen bij patiënten die behandeld werden met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling met een gebooste proteaseremmer.

Gezien de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperkingen van langetermijngegevens over het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het fractuurrisico, moeten alternatieve behandelingen worden overwogen voor patiënten met osteoporose of met een geschiedenis van botfracturen.

Als men botafwijkingen vermoedt of vaststelt, moet het juiste advies verkregen worden.

Botafwijkingen bij pediatrische patiënten

Er zijn onzekerheden over de langetermijneffecten van bottoxiciteit. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om de baten-risicoverhouding van de behandeling adequaat per geval af te wegen, te beslissen over de juiste controles tijdens de behandeling (inclusief de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van supplementen te overwegen.

Tenofovirdisoproxil kan een daling in de BMD veroorzaken. De effecten van veranderingen in BMD door tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige fractuurrisico zijn onzeker.

Als botafwijkingen worden vastgesteld of vermoed bij pediatrische patiënten, moet worden overlegd met een endocrinoloog en/of nefroloog.

Gelijktijdige toediening met andere antivirale middelen

Dien doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil niet tegelijk toe met andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, of met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil bevatten, of tenofoviralafenamide, of met adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.5). Dien doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil niet toe met doravirine, tenzij dit nodig is vanwege een dosisaanpassing (bijvoorbeeld met rifabutine) (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gebruik met CYP3A-inductoren

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Effecten van andere geneesmiddelen op doravirine, lamivudine en tenofovirdisoproxil

Doravirine
Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, beïnvloeden naar verwachting

de klaring van doravirine (zie rubriek 5.2). Dien doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil niet tegelijk toe met geneesmiddelen die krachtige CYP3A-enzyminductoren zijn, aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden, die de effectiviteit van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

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

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

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

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

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

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

Effecten van doravirine, lamivudine en tenofovirdisoproxil op andere geneesmiddelen

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

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

Lamivudine
Lamivudine remt of induceert geen CYP-enzymen.

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

Interactietabel

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

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

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	**Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)***	**Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil**
Zuurreducerende middelen		
antacidum (aluminium en magnesiumhydroxide orale suspensie) (20 ml SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1,01 (0,92, 1,11) C_{max} 0,86 (0,74, 1,01) C_{24} 1,03 (0,94, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,83 (0,76, 0,91) C_{max} 0,88 (0,76, 1,01) C_{24} 0,84 (0,77, 0,92)	Er is geen dosisaanpassing nodig.

omeprazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Remmers van angiotensineconverterende enzymen		
lisinopril	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil Verwacht: ↔ lisinopril	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anti-androgenen		
enzalutamide	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Anticonvulsiva		
carbamazepine oxcarbazepine fenobarbital fenytoïne	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antidiabetica		
metformine (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C_{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antidiarreemiddelen		
telotristat-ethyl	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Anti-jichtmiddelen en uricosurica		
lesinurad	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antimycobacteriële middelen		

Enkelvoudige dosis rifampicine (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) Meervoudige dosis rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,91 (0,78, 1,06) C_{max} 1,40 (1,21, 1,63) C_{24} 0,90 (0,80, 1,01) ↓ doravirine AUC 0,12 (0,10, 0,15) C_{max} 0,43 (0,35, 0,52) C_{24} 0,03 (0,02, 0,04) (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
rifapentine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,50 (0,45, 0,55) C_{max} 0,99 (0,85, 1,15) C_{24} 0,32 (0,28, 0,35) (Inductie van CYP3A)	Indien doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antineoplastica		
mitotaan	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Azool-antimycotica		
ketoconazol (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3,06 (2,85, 3,29) C_{max} 1,25 (1,05, 1,49) C_{24} 2,75 (2,54, 2,98) (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Calciumkanaalblokkers		
diltiazem verapamil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Behandeling van cystische fibrose		
lumacaftor	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

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

glecaprevir, pibrentasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ribavirine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Kruidensupplementen		
sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antivirale middelen tegen hiv		
tenofovirdisoproxil (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,95 (0,80, 1,12) Cmax 0,80 (0,64, 1,01) C_{24} 0,94 (0,78, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
lamivudine + tenofovirdisoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,96 (0,87, 1,06) C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) C_{24} 0,94 (0,83, 1,06) ↔ lamivudine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C_{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97, 1,28) C_{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Immunosuppressiva		
tacrolimus sirolimus	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Remming van CYP3A)	Controleer de concentraties van tacrolimus en sirolimus in het bloed aangezien de dosering van deze middelen mogelijk moet worden aangepast.
Kinaseremmers		
dabrafenib	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Diversen		
sorbitol-oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	Enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing 300 mg lamivudine AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Vermijd, indien mogelijk, chronische gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die sorbitol of andere poly-alcoholen met osmotische werking bevatten (bv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overweeg frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
Opioïde analgetica		

methadon (20-200 mg QD geïndividualiseerde dosis, doravirine 100 mg QD)	↓ doravirine AUC 0,74 (0,61, 0,90) C_{max} 0,76 (0,63, 0,91) C_{24} 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90, 1,01) C_{max} 0,98 (0,93, 1,03) C_{24} 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90, 1,06) C_{max} 0,97 (0,91, 1,04) C_{24} 0,97 (0,86, 1,10)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
buprenorfine naloxon	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ buprenorfine ↔ naloxon	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Orale anticonceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94, 1,03) C_{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14, 1,28) C_{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
norgestimaat/ethinylestradiol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ norgestimaat/ethinylestradiol	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Psychostimulantia		
modafinil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Sedativa/hypnotica		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70, 0,97) C_{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Statines		
atorvastatine (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine AUC 0,98 (0,90, 1,06) C_{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
rosuvastatine simvastatine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil. Verwacht: ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Er is geen dosisaanpassing nodig.

↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering
BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags)
*$AUC_{0-\infty}$ voor enkelvoudige dosis, AUC_{0-24} voor eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

Uit dieronderzoek met lamivudine blijkt een toename in vroegtijdige embryonale sterfte bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Overdracht van lamivudine in de placenta blijkt voor te komen bij mensen. Lamivudine kan cellulaire DNA-replicatie remmen (zie rubriek 5 3). De klinische relevantie hiervan is onbekend.

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

Borstvoeding

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

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met samenvatting van bijwerkingen
De bijwerkingen met doravirine plus 2 NRTI’s in de fase 3 onderzoeken (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT en DRIVE-AHEAD) en postmarketing-ervaring staan hieronder gerangschikt op lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden

(≥ 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000) of niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

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

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

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

*Deze bijwerking werd niet geïdentificeerd als bijwerking van doravirine in de fase 3-klinische onderzoeken (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), maar staat vermeld als bijwerking in deze tabel op basis van de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) van 3TC en/of TDF. De hoogste frequentiecategorie in de SmPC van 3TC en/of TDF is toegepast.
†Deze bijwerking werd niet geïdentificeerd als bijwerking van doravirine in de fase 3-klinische onderzoeken (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), maar werd gezien tijdens postmarketing-gebruik van doravirine-bevattende behandelingen en is een bijwerking vermeld in de SmPC van 3TC en TDF. De hoogste frequentiecategorie in de SmPC's van 3TC en TDF is toegepast.
‡Deze bijwerking kan voorkomen als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt geen oorzakelijk verband gezien met tenofovirdisoproxil in de afwezigheid van deze aandoening.
[1]insomnia omvat: insomnia, initiële insomnia en slaapstoornis.
[2]depressie omvat: depressie, zwaarmoedige stemming, depressieve stoornis en persisterende depressieve stoornis.
[3]angst omvat: angst en gegeneraliseerde angststoornis.
[4]abdominale pijn omvat: abdominale pijn en bovenbuikpijn.
[5]abdominaal ongemak omvat: abdominaal ongemak en epigastrisch ongemak.
[6]zachte ontlasting omvat: zachte ontlasting en afwijkende ontlasting.
[7]maag-darmstelselmotiliteitsaandoening omvat: maag-darmstelselmotiliteitsaandoening en frequente stoelgang.
[8]rash omvat: rash, vlekkerige rash, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash en urticaria.
[9]alanineaminotransferase verhoogd omvat: alanineaminotransferase verhoogd en hepatocellulair letsel.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Immuunreactiveringssyndroom

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

Melkzuuracidose

Er zijn gevallen van melkzuuracidose gemeld met tenofovirdisoproxil als monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Vatbare patiënten zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat deze melkzuuracidose induceren, lopen een verhoogd risico op ernstige melkzuuracidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

Ernstige huidreacties (SCAR's)

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

Pediatrische populatie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Lamivudine
Lamivudine is een nucleosideanaloog. Intracellulair wordt lamivudine gefosforyleerd tot zijn actieve 5´-trifosfaat-metaboliet, lamivudinetrifosfaat (3TC-TP). Het belangrijkste werkingsmechanisme van 3TC-TP is remming van RT via terminatie van de DNA-keten na het opnemen van de nucleotide-analoog.

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

Antivirale activiteit in celcultuur

Doravirine
Doravirine toonde een EC_{50}-waarde van 12,0±4,4 nM tegen hiv-1 wild-type laboratoriumstammen bij tests in aanwezigheid van 100% normaal humaan serum bij gebruik van MT4-GFP reportercellen. Doravirine toonde antivirale activiteit tegen een brede reeks primaire hiv-1-isolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H). De EC_{50}-waarden varieerden van 1,2 nM tot 10,0 nM. Er werd geen antagonisme van de antivirale activiteit van doravirine waargenomen in combinatie met lamivudine en tenofovirdisoproxil.

Lamivudine

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

Tenofovirdisoproxil
De antivirale activiteit van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in T-lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocyt-/macrofaagcellen en perifere bloedlymfocyten. De EC_{50}-waarden voor tenofovir varieerden van 0,04–8,5 microM. Tenofovir vertoonde antivirale activiteit in celcultuur tegen hiv-1-clades A, B, C, D, E, F, G en O (EC_{50}-waarden varieerden van 0,5-2,2 microM).

Resistentie

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

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

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

In klinische onderzoeken
Niet eerder behandelde volwassen patiënten
Doravirine
In de fase 3-onderzoeken DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD werden niet eerder behandelde patiënten (n = 747) geïncludeerd, waarbij de volgende NNRTI-substituties deel uitmaakten van de uitsluitingscriteria: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C,Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

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

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI's* (383)	DRV+r +NRTI's* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesvol genotype, n	15	18	32	33
Genotypische resistentie tegen				
DOR of controle (DRV of EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)

NRTI backbone alleen M184I/V alleen K65R K65R + M184I/V	2† 2 0 0	0 0 0 0	6 4 1 1	5 4 0 1
*NRTI in DOR-groep: FTC/TDF (333) of ABC/3TC (50); NRTI in DRV+r-groep: FTC/TDF (335) of ABC/3TC (48) †Proefpersonen ontvingen FTC/TDF ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r = ritonavir				

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

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking
Patiënten met virologische onderdrukking zonder therapiefalen in de anamnese (N=670) werden opgenomen in het DRIVE-SHIFT-onderzoek (zie hierna onder 'Klinische ervaring'). Gedocumenteerde afwezigheid van genotypische resistentie tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (vóór het starten van de eerste behandeling) was een van de inclusiecriteria voor patiënten die geswitcht werden van een regime op basis van protease- of integraseremmers. Uitgesloten NNRTI-substituties waren zoals hierboven vermeld (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD), met uitzondering van RT-substituties K103N, G190A en Y181C (geaccepteerd in DRIVE-SHIFT). Genotypische resistentiebepaling voorafgaand aan de behandeling was niet vereist voor patiënten die switchten van een regime op basis van NNRTI's.

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

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

Kruisresistentie

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

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

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

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

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

Lamivudine
Er is kruisresistentie bij NRTI's waargenomen. De M184I/V lamivudine-resistentie-substitutie geeft resistentie tegen emtricitabine. Lamivudine-resistente hiv-1-mutanten waren ook kruisresistent tegen didanosine (ddI). Bij sommige proefpersonen die behandeld werden met zidovudine plus didanosine hebben zich isolaten ontwikkeld die resistent zijn tegen meerdere RT-remmers, waaronder lamivudine.

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

Klinische ervaring

Niet eerder behandelde volwassen proefpersonen
De werkzaamheid van doravirine is gebaseerd op de analyses van gegevens gedurende 96 weken van twee gerandomiseerde, multicenter,

dubbelblinde, actief gecontroleerde fase 3-onderzoeken, (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD) bij ART-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen (n = 1494). Raadpleeg de rubriek Resistentie voor NNRTI-substituties die onderdeel van de uitsluitingscriteria waren.

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

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

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

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

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTI's (383)	**DRV+ r + 2 NRTI's (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Week 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Verschil (95 %-BI)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Week 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Verschil (95 %-BI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Week 48 resultaat (< 40 kopieën/ml) per baselinefactor				
hiv-1 RNA kopieën/ml				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
Aantal CD4-cellen, cellen/µl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-achtergrondbehandeling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	n.v.t.	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraal subtype				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gemiddeld CD4-verschil met de uitgangswaarde				
Week 48	193	186	198	188
Week 96	224	207	238	223

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

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

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

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

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

* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.
† Omvat proefpersonen die behandeling van of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.
‡ Omvat proefpersonen die stopten met het onderzoek vanwege een bijwerking of overlijden indien dit resulteerde in een gebrek aan virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het gespecifieerde tijdsinterval.
§ Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.
Basisregime = ritonavir- of cobicistat-gebooste PI (te weten atazanavir, darunavir of lopinavir), cobicistat-geboost elvitegravir of NNRTI (te weten efavirenz, nevirapine of rilpivirine), in alle gevallen toegediend met twee NRTI's.

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Doravirine
De farmacokinetiek van doravirine werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetiek van doravirine bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen is vergelijkbaar. Op dag 2 was over het algemeen een 'steady state' bereikt van een dosering eenmaal daags, met accumulatieratio's van 1,2 tot 1,4 voor AUC_{0-24}, C_{max}, en C_{24}. De 'steady state' farmacokinetiek van doravirine na toediening van 100 mg eenmaal daags aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse, is hieronder aangegeven.

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lamivudine
Na orale toediening wordt lamivudine snel geabsorbeerd en extensief gedistribueerd. Na orale toediening van een meervoudige dosis van 300 mg lamivudine eenmaal daags gedurende 7 dagen aan 60 gezonde proefpersonen, was de 'steady-state' C_{max} ($C_{max,ss}$) 2,04 ± 0,54 microgram per ml (gemiddelde ± SD) en de 24-uurs 'steady-state' AUC ($AUC_{24,ss}$) was 8,87 ± 1,83 mcg•uur per ml. De binding aan plasma-eiwitten is gering. Ongeveer 71 % van een intraveneuze dosis lamivudine wordt als ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. Metabolisering van lamivudine is een ondergeschikte eliminatieroute. Bij mensen is de enige bekende metaboliet het trans-sulfoxide (ongeveer 5 % van een orale dosis na 12 uur). Bij de meeste studies met een enkelvoudige dosis bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, of gezonde proefpersonen met een

serummonsterafname gedurende 24 uur na de toediening, varieerde de waargenomen gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$) van 5 tot 7 uur. Bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen was de totale klaring 398,5 ± 69,1 ml/min (gemiddelde ± SD).

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

Nierfunctiestoornis

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

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

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

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

Leverfunctiestoornis

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

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

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

Pediatrische populatie

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

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

Parameter*	Doravirine†	Lamivudine‡	Tenofovir‡
AUC_{0-24} (µg•u/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Voorgesteld als geometrisch gemiddelde (% CV: geometrisch variatiecoëfficient)
†Van populatie-PK-analyse (n=54)
‡Van intensieve PK-analyse (n=10)
Afkortingen: AUC = oppervlakte onder de tijdconcentratiecurve; C_{max}=maximale concentratie; C_{24}=concentratie na 24 uur

Ouderen

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

Geslacht

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

Etnische afkomst

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

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

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

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

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

Carcinogenese

Doravirine

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

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

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

Mutagenese

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

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

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

Vermindering van vruchtbaarheid

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

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

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

Toxiciteit bij herhaalde toediening

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

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

Tenofovirdisoproxil
Bevindingen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten, honden en apen bij een blootstelling groter dan of gelijk aan klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik omvatten veranderingen in nieren en botten en een afname in serumfosfaatconcentraties. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een afname in botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke afname van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire afname van de BMD was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

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