ЛП-№(011253)-(РГ-RU) от 08.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Делстриго, 100 мг+300 мг+245 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг доравирина, 300 мг ламивудина и 300 мг тенофовира дизопроксила (в виде фумарата; эквивалентно 245 мг в пересчете на тенофовира дизопроксил).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата) (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки желтого цвета, с гравировкой логотипа компании (графический символ) и «776» на одной стороне и гладкие на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1-инфекции у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должен назначать врач, имеющий опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Взрослые ВИЧ-1-инфицированные пациенты, не получавшие ранее антиретровирусную терапию, и взрослые ВИЧ-1-инфицированные пациенты, получавшие ранее антиретровирусную терапию без известных мутаций резистентности к доравирину, ламивудину и тенофовиру. Рекомендуемая доза препарата Делстриго – одна таблетка перорально один раз в сутки независимо от приема пищи.

Коррекция дозы

Если препарат Делстриго назначается одновременно с рифабутином, следует увеличить дозу доравирина до 100 мг два раза в сутки, это достигается приемом таблетки препарата, содержащей 100 мг доравирина в качестве единственного действующего вещества, примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго (см. раздел 4.5.).

Совместное применение доравирина с другими умеренными индукторами CYP3A не было изучено, но ожидается снижение концентрации доравирина. В случае если совместное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0001)

применение с другими умеренными индукторами CYP3A (такими как: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристат этил) необходимо, следует ежедневно принимать одну таблетку препарата, содержащую 100 мг доравирина в качестве единственного действующего вещества, примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго (см. раздел 4.5.).

Пропуск дозы

При пропуске приема препарата Делстриго в течение 12 часов с момента обычного времени приема, пациенту следует как можно скорее принять препарат Делстриго и принять следующую дозу препарата Делстриго в обычное запланированное время. При пропуске приема препарата Делстриго в течение более 12 часов с момента обычного времени приема, пациенту не следует принимать пропущенную дозу, вместо этого пациент должен принять следующую дозу в запланированное время. Пациентам не следует принимать две дозы одновременно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные об использовании доравирина, ламивудина и тенофовира дизопроксила у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Нет данных, свидетельствующих о том, что у пожилых пациентов необходимо использовать дозу, отличную от применяемой у более молодых взрослых пациентов (см. раздел 5.2.). Однако в этой возрастной группе следует проявлять осторожность по причине возрастных изменений, например ухудшения функции почек (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата Делстриго у взрослых пациентов с расчетным КК ≥ 50 мл/мин не требуется. Лечение препаратом Делстриго у пациентов с расчетным КК < 50 мл/мин противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.). Лечение препаратом Делстриго следует отменить, если расчетный КК опускается ниже 50 мл/мин (см. раздел 4.4.). Пациентам со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности требуется коррекция интервала дозирования ламивудина и тенофовира дизопроксила, которая не может быть выполнена в рамках комбинированной лекарственной формы препарата Делстриго (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата Делстриго у пациентов с легкой (Класс А по Чайлд-Пью) или средней (Класс В по Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени не требуется. Применение доравирина у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(Класс С по Чайлд-Пью) не изучалось. Неизвестно, увеличивается ли экспозиция доравирина у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Делстриго не изучались у пациентов младше 18 лет. Данные по применению отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Делстриго принимают внутрь, проглатывая таблетку целиком, один раз в сутки независимо от приема пищи (см. раздел 5.2.).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к доравирину, ламивудину, тенофовиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, являющимися сильными индукторами системы цитохрома P450 CYP3A (из-за значительного снижения концентрации доравирина в плазме крови) (см. разделы 4.4. и 4.5.). Эти препараты включают, но не ограничиваются:
  - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  - рифампицин, рифапентин;
  - лекарственные растительные препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
  - митотан;
  - энзалутамид;
  - лумакафтор.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозы моногидрат).
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности).
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Пациенты с расчетным клиренсом креатина (КК) < 50 мл/мин.
- Пациенты с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) (отсутствие данных об эффективности и безопасности).
- Одновременный прием с другими антиретровирусными препаратами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью применять одновременно со следующими лекарственными препаратами: рифабутин, дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристат этил, такролимус и сиролимус (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Особые указания

Замены, ассоциированные с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), и применение доравирина

Применение доравирина у пациентов, у которых ранее отсутствовал вирусологический ответ на какую-либо антиретровирусную терапию не изучали. ННИОТ-ассоциированные мутации, выявленные при скрининге, являлись критериями исключения в исследованиях фаз 2b/3. Пороговая точка снижения чувствительности в результате различных ННИОТ-замен, которая связана со снижением клинической эффективности, установлена не была (см. раздел 5.1.). Достаточные клинические данные, подтверждающие применение доравирина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с наличием доказанной резистентности к препаратам класса ННИОТ, отсутствуют.

Тяжелые реакции со стороны кожи

Сообщалось о тяжелых реакциях со стороны кожи, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), при постмаркетинговом применении схем, содержащих доравирин (см. раздел 4.8.).

При появлении болезненной сыпи с поражением слизистых оболочек или прогрессирующей тяжелой сыпи немедленно прекратите прием препарата Делстриго и других препаратов, которые, как известно, вызывают тяжелые реакции со стороны кожи. Клинический статус пациента должен тщательно контролироваться и должна быть назначена соответствующая терапия.

Тяжелое обострение гепатита В у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1 и ВГВ

До начала проведения антиретровирусной терапии все пациенты с ВИЧ-1 должны быть проверены на наличие вируса гепатита В (ВГВ). У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1 и ВГВ сообщалось о тяжелом обострении гепатита В (например, декомпенсация функции печени и печеночная недостаточность), которое приводило к прекращению приема ламивудина или тенофовира дизопроксила, двух действующих веществ препарата Делстриго. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1 и ВГВ следует тщательно мониторировать клинические и лабораторные признаки в течение как минимум нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом Делстриго. При необходимости может быть целесообразным начало терапии ВГВ, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом, так как обострение после лечения может привести к декомпенсации функции печени и печеночной недостаточности.

Впервые выявленные нарушения функции почек либо их ухудшение

Нарушение функции почек, включая случаи острой почечной недостаточности и синдром Фанкони (повреждение канальцев почек с тяжелой гипофосфатемией), отмечалось при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

использовании тенофовира дизопроксила, одного из действующих веществ препарата Делстриго.

Препарат Делстриго не следует принимать одновременно с нефротоксичными лекарственными препаратами, либо вскоре после их применения (например, прием высоких доз или одновременный прием нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)) (см. раздел 4.5.). У ВИЧ-инфицированных пациентов с факторами риска развития дисфункции почек, состояние которых оставалось стабильным при терапии тенофовира дизопроксилом, сообщались случаи острой почечной недостаточности после начала приема высоких доз или нескольких НПВП. Состояние некоторых пациентов требовало госпитализации и заместительной почечной терапии. У пациентов с риском возникновения дисфункции почек при необходимости следует рассмотреть альтернативы применению НПВП.

Постоянная или усиливающаяся боль в костях, боль в конечностях, переломы и/или боль в мышцах или слабость могут являться симптомами проксимальной почечной тубулопатии и требуют оценку функции почек у пациентов из группы риска.

Рекомендуется оценивать расчетный КК у всех пациентов до начала терапии и как требуется клинически в ходе терапии препаратом Делстриго. У пациентов с риском дисфункции почек, включая пациентов, у которых во время терапии адефовира дипивоксилом уже отмечались подобные явления, рекомендовано оценивать расчетный КК, сывороточный фосфор, глюкозу в моче и белок в моче до начала терапии препаратом Делстриго, следует оценить необходимость более частого мониторинга функции почек во время терапии препаратом Делстриго в соответствии с медицинским состоянием пациента. Ламивудин и тенофовира дизопроксил в основном выводятся почками. Прием препарата Делстриго следует прекратить, если расчетный КК опускается ниже 50 мл/мин, в связи с тем, что необходимое изменение режима дозирования ламивудина и тенофовира дизопроксила невозможно достигнуть при терапии препаратом, состоящим из комбинации фиксированных доз (см. раздел 4.2.).

Потеря костной ткани и нарушения минерализации

Минеральная плотность костной ткани

В клинических исследованиях у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов прием тенофовира дизопроксила сопровождался значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышением уровня биохимических маркеров метаболизма костей, что свидетельствует о том, что он усиливает метаболизм костной ткани относительно препаратов сравнения. Сывороточная концентрация паратиреоидного гормона и концентрация 1,25-дигидроксивитамина D были также выше у пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

получавших тенофовира дизопроксил. В других исследованиях (проспективных и поперечных) наиболее выраженное снижение МПКТ сообщалось у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил как часть схемы терапии, содержащей усиленный ингибитор протеазы.

Нарушения со стороны костной ткани (иногда способствующие переломам) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией.

Влияние ассоциированных с приемом тенофовира дизопроксила изменений МПКТ и биохимических маркеров на долгосрочное состояние здоровья костей и риск переломов в будущем неизвестно. Следует предусмотреть оценку МПКТ у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов с патологическим переломом костей в анамнезе или другими факторами риска остеопороза или потери костной ткани. Хотя влияние приема кальция и витамина D не изучалось, данный вид поддерживающей терапии может быть полезным для всех пациентов. Если ожидаются нарушения со стороны костной ткани, следует получить соответствующую консультацию.

Нарушения минерализации

Сообщались случаи остеомаляции, связанной с проксимальной канальцевой тубулопатией, проявляющейся как боль в костях или конечностях и способствующей возникновению переломов, связанные с приемом тенофовира дизопроксила. Артралгия и боль или слабость в мышцах также сообщались при проксимальной канальцевой тубулопатии. Следует проверить признаки гипофосфатемии и остеомаляции, вторичные по отношению к проксимальной канальцевой тубулопатии, у пациентов с риском нарушения функции почек, у которых во время терапии препаратами, содержащими тенофовира дизопроксил, отмечаются стойкие или усиливающиеся симптомы со стороны мышц и костей (см. раздел 4.4.).

Совместный прием с другими противовирусными препаратами

Препарат Делстриго не следует принимать одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или препаратами, содержащими тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или адефовира дипивоксил (см. раздел 4.5.).

Препарат Делстриго не следует принимать одновременно с доравирином, за исключением случаев, когда необходима коррекция дозы (например, с рифабутином) (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Использование с индукторами CYP3A

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Делстриго совместно с лекарственными препаратами, которые могут уменьшать экспозицию доравирина (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Синдром восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета был описан у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Во время начальной фазы комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с ответом со стороны иммунной системы может развиться воспалительный ответ на медленно прогрессирующие или остаточные оппортунистические инфекции (такие как инфекция *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (PCP) или туберкулез), что может потребовать дополнительной оценки и лечения.

Также сообщалось, что в условиях восстановления иммунитета могут развиваться аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит, полимиозит и синдром Гийена-Барре), однако время их наступления переменно, и может произойти через много месяцев после начала лечения.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Делстриго содержит лактозы моногидрат. Применение препарата Делстриго противопоказано при непереносимости лактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Делстриго представляет собой полную схему комбинированной терапии ВИЧ-1-инфекции, поэтому не следует проводить терапию другими антиретровирусными препаратами совместно с препаратом Делстриго. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Делстриго с другими антиретровирусными препаратами отсутствует. Исследования по взаимодействию были выполнены только у взрослых.

Препарат Делстриго содержит доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил, таким образом, любые взаимодействия, установленные для каждого из этих действующих веществ, также применимы к комбинированному препарату Делстриго и представлены в таблице 1.

Влияние других лекарственных препаратов на доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил

Доравирин

Доравирин преимущественно метаболизируется CYP3A, и лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3A, влияют на клиренс доравирина (см. раздел 5.1.). Препарат Делстриго противопоказан при совместном применении с лекарственными препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A, так как ожидается

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

значительное снижение концентрации доравирина в плазме крови, что может снизить эффективность препарата Делстриго (см. раздел 4.3. и 5.2.).

Совместное применение с умеренным индуктором CYP3A рифабутином снижает концентрацию доравирина (см. таблицу 1). При совместном применении с рифабутином следует ежедневно принимать одну таблетку препарата, содержащую 100 мг доравирина в качестве единственного действующего вещества, примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго (см. раздел 4.2.).

Совместное применение препарата Делстриго с другими умеренными индукторами CYP3A не изучалось, но ожидается снижение концентрации доравирина. В случае, если совместное применение препарата Делстриго с другими умеренными индукторами CYP3A (такими как: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристат этил) нельзя избежать, следует ежедневно принимать одну таблетку препарата, содержащую 100 мг доравирина в качестве единственного действующего вещества, примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго (см. раздел 4.2.).

Совместное применение препарата Делстриго и лекарственных препаратов ингибиторов CYP3A может привести к повышению концентрации доравирина в плазме крови. Однако при совместном приеме доравирина с ингибиторами CYP3A коррекция дозы не требуется.

Ламивудин

Так как основной путь выведения ламивудина осуществляется почками путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции (см. раздел 5.2.), прием препарата Делстриго совместно с препаратами, которые снижают функцию почек, или конкурируют за активную канальцевую секрецию, может приводить к повышению сывороточной концентрации ламивудина.

Тенофовира дизопроксил

Так как основной путь выведения тенофовира осуществляется почками путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции (см. раздел 5.2.), прием препарата Делстриго совместно с препаратами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию через OAT1, OAT3 или MRP4, может приводить к повышению сывороточной концентрации тенофовира.

В связи с тем, что тенофовира дизопроксил является одним из действующих веществ препарата Делстриго, следует избегать применения препарата Делстриго одновременно или после недавнего использования нефротоксичных препаратов. Эти лекарственные препараты включают, но не ограничиваются следующими: ацикловир, сидофовир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, аминогликозиды (например, гентамицин) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или прием нескольких НПВП (см. раздел 4.4.).

Влияние доравирина, ламивудина и тенофовира дизопроксила на другие лекарственные препараты

Доравирин

Маловероятно, что прием дозы 100 мг доравирина один раз в сутки окажет клинически значимое влияние на концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые зависят от транспортных белков для абсорбции и / или выведения или которые метаболизируются посредством ферментов CYP.

Однако совместный прием доравирина и чувствительного субстрата CYP3A мидазолама приводит к снижению экспозиции мидазолама на 18%, что свидетельствует о том, что доравирин может являться слабым индуктором CYP3A. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме доравирина и препаратов, являющихся чувствительными субстратами CYP3A, которые также могут иметь узкое терапевтическое окно (например, такролимус и сиролимус).

Ламивудин

Ламивудин не ингибирует и не индуцирует ферменты CYP.

Тенофовир

На основании результатов экспериментов *in vitro* и известного пути выведения тенофовира, потенциал для CYP-опосредованных взаимодействий тенофовира и других лекарственных препаратов, является низким.

Таблица взаимодействий

В таблице 1 приведены установленные и другие (но не все) возможные лекарственные взаимодействия с действующими веществами препарата Делстриго (увеличение обозначено как ↑, уменьшение обозначено как ↓, без изменений обозначено как ↔). Возможные лекарственные взаимодействия с тенофовира дизопроксилом или ламивудином (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Таблица 1. Взаимодействия между действующими веществами препарата Делстриго и другими лекарственными препаратами и рекомендации по дозированию.

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока		
антацид (алюминия и магния гидроксид, суспензия для приема внутрь)	↔ доравирин AUC 1,01 (0,92; 1,11)	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
(20 мл однократно, доравирин 100 мг однократно)	C_{max} 0,86 (0,74; 1,01) C_{24} 1,03 (0,94; 1,12)	
пантопразол (40 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↓ доравирин AUC 0,83 (0,76; 0,91) C_{max} 0,88 (0,76; 1,01) C_{24} 0,84 (0,77; 0,92)	Коррекция дозы не требуется.
омепразол	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
лизиноприл	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ лизиноприл	Коррекция дозы не требуется.
Антиандрогенные средства		
энзалутамид	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Антибиотики		
нафциллин	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противосудорожные препараты		
карбамазепин окскарбазепин фенобарбитал фенитоин	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено.	Совместное применение противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	
Противодиабетические средства		
метформин (1000 мг однократно, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↔ метформин AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Коррекция дозы не требуется.
канаглифлозин лираглутид ситаглиптин	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ канаглифлозин ↔ лираглутид ↔ ситаглиптин	Коррекция дозы не требуется.
Противодиарейные средства		
телотристат этил	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противоподагрические и урикозурические препараты		
лезинурад	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противотуберкулезные препараты		
однократная доза рифампина (600 мг однократно, доравирин 100 мг однократно) многократный прием рифампина (600 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C_{24} 0,90 (0,80; 1,01) ↓ доравирин AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C_{24} 0,03 (0,02; 0,04) (Индукция CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
рифапентин	Взаимодействие с доравирином или	Совместное применение противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	
рифабутин (300 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↓ доравирин AUC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C_{24} 0,32 (0,28; 0,35) (Индукция CYP3A)	В случае если препарат Делстриго назначается одновременно с рифабутином, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противоопухолевые средства		
митотан	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Нейролептики		
тиоридазин	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противогрибковые средства из класса азолов		
кетоконазол (400 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↑ доравирин AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (Индукция CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
флуконазол итраконазол позаконазол вориконазол	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↑ доравирин	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	(Индукция CYP3A)	
Блокаторы кальциевых каналов		
дилтиазем верапамил	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (CYP3A4 ингибитор)	Коррекция дозы не требуется.
Препараты для лечения муковисцидоза		
лумакафтор	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Блокаторы эндотелиновых рецепторов		
бозентан	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Противовирусные препараты, действующие на вирус гепатита С		
элбасвир + гразопревир (50 мг элбасвира один раз в сутки + 200 мг гразопревира один раз в сутки, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↑ доравирин AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45; 1,79) (ингибирование CYP3A) ↔ элбасвир AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C_{24} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ гразопревир AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C_{24} 0,90 (0,83; 0,96)	Коррекция дозы не требуется.
ледипасвир + софосбувир (90 мг ледипасвира однократно + 400 мг софосбувира однократно, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36)	Следует мониторировать пациентов, принимающих препарат Делстриго совместно с комбинацией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	↔ ледипасвир AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ софосбувир 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) Ожидается: ↑ тенофовира	ледипасвир / софосбувир, на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксилом.
софосбувир / велпатасвир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↑ тенофовира	Следует мониторировать пациентов, принимающих препарат Делстриго совместно с комбинацией софосбувир / велпатасвир, на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксилом.
софосбувир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
даклатасвир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
омбитасвир /паритапревир / ритонавир и дасабувир +/-ритонавир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование CYP3A в связи с ритонавиром)	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
дасабувир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
глекапревир, пибрентасвир	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (ингибирование CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
рибавирин	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
Растительные препараты		
зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
тенофовира дизопроксил (300 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78; 1,12)	Коррекция дозы не требуется.
ламивудин + тенофовира дизопроксил (300 мг ламивудина однократно + 245 мг тенофовира дизопроксила однократно, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C_{24} 0,94 (0,83; 1,06) ↔ ламивудин AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↑ тенофовир AUC 1,11 (0,97; 1,28)	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)	
Иммуносупрессанты		
такролимус сиролимус	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↓ такролимус, сиролимус (Индукция CYP3A)	Необходимо мониторировать концентрацию такролимуса и сиролимуса в крови, так как может потребоваться корректировка дозы данных веществ.
Ингибиторы киназы		
дабрафениб	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Прочие		
раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламивудин	Однократная доза ламивудина в виде раствора для приема внутрь 300 мг ламивудин AUC ↓ 14%; 32%; 35% C_{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Необходимо по возможности исключить постоянное совместное применение препарата Делстриго совместно с препаратами, содержащими сорбитол или другие полиспирты с осмотическим действием (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). В случае если длительное совместное применение не может быть исключено, следует оценить необходимость более частого мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ-1.
Опиоидные анальгетики		
метадон (20 – 200 мг один раз в сутки индивидуально подобранная доза, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↓ доравирин AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C_{24} 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-метадон	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	
бупренорфин налоксон	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ бупренорфин ↔ налоксон	Коррекция дозы не требуется.
Пероральные контрацептивы		
0,03 мг этинилэстрадиола + 0,15 мг левоноргестрела однократно, доравирин 100 мг один раз в сутки	↔ этинилэстрадиол AUC 0,98 (0,94;1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Коррекция дозы не требуется.
норгестимат/этинилэстрадиол	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ норгестимат/ этинилэстрадиол	Коррекция дозы не требуется.
Психостимуляторы		
модафинил	Взаимодействие с доравирином или доравирином /ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместное применение не может быть исключено, следует ежедневно принимать доравирин в дозе 100 мг примерно через 12 часов после приема дозы препарата Делстриго.
Седативные / снотворные средства		
мидазолам (2 мг однократно, доравирин 120 мг один раз в сутки)	↓ мидазолам AUC 0,82 (0,70; 0,97) C_{max} 1,02 (0,81; 1,28),	Коррекция дозы не требуется.
Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
аторвастатин (20 мг однократно, ДОР 100 мг один раз в сутки)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Коррекция дозы не требуется.
розувастатин симвастатин	Взаимодействие с доравирином или доравирином	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)***	**Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго**
	/ламивудином /тенофовира дизопроксилом не изучено. Ожидается: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	
↑ = увеличение,↓ = уменьшение, ↔ = без изменений ДИ = доверительный интервал *$AUC_{0-\infty}$ для однократной дозы, AUC_{0-24} для приема один раз в сутки.		

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении доравирина у беременных отсутствуют или ограничены. Большое количество данных, полученных у беременных женщин (более 3000 исходов первого триместра), принимавших ламивудин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, указывают на отсутствие мальформационной токсичности. Умеренное количество данных у беременных женщин (в диапазоне от 300 до 1000 исходов беременности) указывают на отсутствие мальформационной или фето/неонатальной токсичности, связанной с приемом тенофовира дизопроксила.

Регистр по применению антиретровирусных препаратов во время беременности

Для мониторинга исходов беременности у пациентов, подвергшихся воздействию антиретровирусных препаратов во время беременности, был создан «Регистр по применению антиретровирусных препаратов во время беременности». Врачам рекомендуется регистрировать пациентов в этом реестре.

Исследования доравирина у животных не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты в отношении репродуктивной токсичности.

Исследования тенофовира дизопроксила у животных не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты в отношении репродуктивной токсичности.

Исследования ламивудина на животных показали возрастание числа случаев ранней эмбриональной гибели у кроликов, но не у крыс. Показано, что ламивудин способен проникать через плацентарный барьер у человека. Ламивудин может ингибировать репликацию ДНК в клетке. Клиническая значимость этих наблюдений неизвестна.

Противопоказано использование препарата Делстриго во время беременности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лактация

Нет данных о выделении доравирина с грудным молоком. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные у животных показали выведение доравирина с грудным молоком.

Ламивудин обнаруживали у новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, матери, которых получали данный препарат. Основываясь на наблюдении более 200 пар мать/ребенок, концентрация ламивудина в сыворотке у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, матери которых получают лечение по поводу ВИЧ-инфекции, является очень низкой (<4% от концентрации ламивудина в сыворотке матери) и прогрессивно снижается до неопределяемых уровней с достижением младенцами возраста 24 недель. Данные по безопасности ламивудина у детей в возрасте младше 3 месяцев отсутствуют.

Тенофовир выводится с молоком у человека. Недостаточно данных о влиянии тенофовира на новорожденных/младенцев.

Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Делстриго на фертильность у человека. Исследования у животных не указывают на нежелательные эффекты доравирина, ламивудина или тенофовира дизопроксила на фертильность при экспозиции, превышающей экспозицию у человека при рекомендуемой клинической дозе.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Делстриго может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о том, что во время лечения препаратом Делстриго сообщалось о повышенной утомляемости, головокружении и сонливости (см. раздел 4.8.). Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто зарегистрированными нежелательными реакциями, которые были оценены, как возможно или вероятно связанные с приемом доравирина, были тошнота (4%) и головная боль (3%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении доравирина совместно с 2 НИОТ, выявленные в клинических исследованиях фазы 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT и DRIVE AHEAD) и в ходе пострегистрационного наблюдения, перечислены ниже в зависимости от класса систем органов организма и частоты. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания тяжести. Частоты определяются как: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Таблица нежелательных реакций, связанных с применением препарата Делстриго.

Частота	**Нежелательная реакция**
Инфекции и инвазии	
Редко	пустулезная сыпь
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	нейтропения*, анемия*, тромбоцитопения*
Очень редко	истинная эритроцитарная аплазия*
Нарушения метаболизма и питания	
Нечасто	гипофосфатемия, гипокалиемия*
Редко	гипомагниемия, лактатацидоз*
Психические нарушения	
Часто	необычные сновидения, бессонница[1]
Нечасто	кошмары, депрессия[2], тревожность[3], раздражительность, спутанное сознание, мысли о суициде
Редко	агрессия, галлюцинации, расстройство адаптации, изменение настроения, сомнамбулизм
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль, головокружение, сонливость
Нечасто	нарушение внимания, нарушение памяти, парестезия, гипертонус, плохое качество сна
Очень редко	периферическая нейропатия (или парестезия)*
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	кашель*, назальные симптомы*
Редко	диспноэ, тонзиллярная гипертрофия*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	тошнота, диарея, боль в животе[4], рвота, метеоризм
Нечасто	запор, неприятные ощущения в животе[5], вздутие живота, диспепсия, кашицеобразный стул[6], нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта[7], панкреатит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Редко	болезненный позыв на испражнение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Редко	жировой гепатоз*, гепатит*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	алопеция*, сыпь[8]
Нечасто	зуд
Редко	аллергический дерматит, розацеа, ангионевротический отек*
Частота неизвестна	токсический эпидермальный некролиз†
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Часто	нарушения со стороны мышечной ткани*
Нечасто	миалгия, артралгия, рабдомиолиз*‡, мышечная слабость*‡
Редко	скелетно-мышечная боль, остеомаляция (проявляющаяся как боль в костях и редко способствующая переломам костей)*, миопатия*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	повышение концентрации креатинина*, проксимальная ренальная тубулопатия (включая синдром Фанкони)*
Редко	острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, почечно-каменная болезнь, острая почечная недостаточность*, почечная недостаточность*, острый некроз канальцев*, нефрит (включая острый интерстициальный)*, нефрогенный несахарный диабет*
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	повышенная утомляемость, лихорадка*
Нечасто	астения, недомогание
Редко	боль в груди, озноб, боль, жажда
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	повышение активности аланинаминотрансферазы[9]
Нечасто	повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности липазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина
Редко	повышение активности креатинфосфокиназы в крови

*Данная нежелательная реакция не сообщалась как нежелательная реакция, связанная с применением доравирина, в фазе 3 клинических исследований (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), но включена в данную таблицу как нежелательная реакция в соответствии с Краткой характеристикой лекарственного препарата ламивудин (3TC) и/или тенофовира дизопроксила фумарат (TDF), утвержденной в ЕС. Были использованы наивысшие категории частоты, из указанных в Краткой характеристике лекарственного препарата 3TC или TDF.

†данная нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

‡Данная нежелательная реакция может возникать вследствие проксимальной канальцевой тубулопатии. Она не считается связанной с приемом тенофовира дизопроксила в отсутствие этого состояния.
[1]бессонница включает: бессонницу, нарушение засыпания и нарушение сна.
[2]депрессия включает: депрессию, депрессивное настроение, большой депрессивный эпизод и стойкое депрессивное расстройство.
[3]тревожность включает: тревожность и генерализованное тревожное расстройство.
[4]боль в животе включает: боль в животе и боль в верхней части живота.
[5]дискомфорт в животе включает: дискомфорт в животе и дискомфорт в области эпигастрия.
[6]кашицеобразный стул включает: кашицеобразный стул и атипичный стул.
[7]нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта включает: нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта и усиление перистальтики кишечника.
[8]сыпь включает: сыпь, макулезную сыпь, эритематозную сыпь, генерализованную сыпь, макулезно-папулезную сыпь, папулезную сыпь и крапивницу.
[9]повышение активности аланинаминотрансферазы включает: повышение активности аланинаминотрансферазы и поражение печени.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром восстановления иммуннитета

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось о развитии аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); но сообщенное время начала развития таких нарушений более вариабельно, они могут возникнуть через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.9. Передозировка

Доравирин

Информация о потенциальных острых симптомах и признаках передозировки доравирином отсутствует.

Ламивудин

В связи с тем, что с помощью гемодиализа (4-часового), продолжительного амбулаторного перитонеального диализа и автоматизированного перитонеального диализа было выведено незначительное количество ламивудина, неизвестно, способен ли продолжительный гемодиализ принести клиническую пользу в случае передозировки ламивудином.

Тенофовира дизопроксил

Тенофовира дизопроксил эффективно удаляется с помощью гемодиализа с коэффициентом экстракции приблизительно 54%. После однократного приема дозы 245 мг тенофовира дизопроксила 4-часовой гемодиализ удалил приблизительно 10% полученной дозы тенофовира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации.

Код АТХ: J05AR24.

Механизм действия

Доравирин

Доравирин представляет собой пиридиноновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1 и ингибирует репликацию ВИЧ-1 за счет неконкурентного ингибирования обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1. Доравирин не ингибирует клеточные ДНК-полимеразы человека α, β и митохондриальную ДНК-полимеразу γ.

Ламивудин

Ламивудин представляет собой нуклеозидный аналог. Внутри клеток ламивудин фосфорилируется до активного метаболита 5′-трифосфата (ламивудин трифосфат/3ТС-ТФ). Основным механизмом действия 3ТС-ТФ является ингибирование ОТ посредством разрыва цепи ДНК после встраивания нуклеотидного аналога.

Тенофовира дизопроксил

Тенофовира дизопроксил представляет собой ациклический нуклеозидный фосфонат аналог монофосфата аденозина. Для образования тенофовира дифосфата требуется первоначальный гидролиз диэфира тенофовира дизопроксила до тенофовира с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

последующим фосфорилированием клеточными ферментами. Тенофовира дифосфат ингибирует активность ОТ ВИЧ-1, конкурируя с природным субстратом деоксиаденозин 5′-трифосфатом, посредством разрыва цепи ДНК после встраивания в ДНК. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимеразы α, β млекопитающих и митохондриальной ДНК-полимеразы γ.

Противовирусная активность в клеточной культуре

Доравирин

Доравирин демонстрировал значение EC_{50} 12,0 ± 4,4 нмоль/л против лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при тестировании в присутствии 100% сыворотки здорового человека с использованием репортерных клеток MT4-GFP. Доравирин продемонстрировал противовирусную активность против широкой группы первичных изолятов ВИЧ-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) со значениями EC_{50} от 1,2 нмоль/л до 10,0 нмоль/л. Противовирусная активность доравирина не была антагонистической при совместном применении с ламивудином и тенофовира дизопроксилом.

Ламивудин

Противовирусная активность ламивудина в отношении ВИЧ-1 оценивалась с использованием нескольких клеточных линий, включая моноциты и мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), стандартными тестами на чувствительность. Значения EC_{50} находились в диапазоне от 0,003 до 15 мкмоль/л (1 мкмоль/л = 0,23 мкг/мл). Медианные значения EC_{50} ламивудина составили 60 нмоль/л (диапазон от 20 до 70 нмоль/л), 35 нмоль/л (диапазон от 30 до 40 нмоль/л), 30 нмоль/л (диапазон от 20 до 90 нмоль/л), 20 нмоль/л (диапазон от 3 до 40 нмоль/л), 30 нмоль/л (диапазон от 1 до 60 нМ), 30 нмоль/л (диапазон от 20 до 70 нмоль/л), 30 нмоль/л (диапазон от 3 до 70 нмоль/л) и 30 нмоль/л (диапазон от 20 до 90 нмоль/л) против ВИЧ-1 подтипов A-G и вирусов группы O (n = 3 за исключением n = 2 для подтипа B) соответственно. Рибавирин (50 мкмоль/л), используемый для лечения хронического вирусного гепатита C, снижает активность ламивудина против ВИЧ-1 в клетках MT-4 в 3,5 раза.

Тенофовира дизопроксил

Противовирусная активность тенофовира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на Т-лимфобластоидных клеточных линиях, первичных моноцитах/клетках макрофагов и лимфоцитах периферической крови. Значения EC_{50} для тенофовира находились в диапазоне 0,04-8,5 мкмоль/л. Тенофовир проявляет противовирусную активность в клеточной культуре против ВИЧ-1 подтипов A, B, C, D, E, F, G и O (диапазон значений EC_{50} от 0,5 до 2,2 мкмоль/л).

Резистентность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В клеточной культуре

Доравирин

Резистентные к доравирину штаммы были отобраны в клеточной культуре, начиная с ВИЧ-1 дикого типа различного происхождения и подтипов, а также резистентного к ННИОТ ВИЧ-1. Наблюдавшиеся возникшие аминокислотные замены в обратной транскриптазе (ОТ) включали: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L и Y318F. В исследованиях *in vitro* не были выявлены наиболее часто встречающиеся ННИОТ резистентные мутации (K103N, Y181C). Мутация V106A (порядок кратности резистентности около 19) появилась в качестве начальной замены в подтипе вируса B, V106A или M – в подтипах A и C. Впоследствии мутации F227 (L/C/V) или L234I возникли в дополнение к замене V106 (двойные мутации, приводящие к кратности резистентности > 100).

Ламивудин

Резистентные к ламивудину штаммы ВИЧ-1 были выделены в клеточной культуре и у пациентов, принимавших ламивудин. Генотипический анализ показал, что резистентность возникла из-за специфической аминокислотной замены в ОТ ВИЧ-1 в кодоне 184 с заменой метионина на изолейцин или валин (M184V/I).

Тенофовира дизопроксил

Изоляты ВИЧ-1, выделенные по тенофовиру, экспрессировали замену K65R в ОТ ВИЧ-1, для них было показано 2-4 кратное снижение чувствительности к тенофовиру. Кроме того, замена K70E в ОТ ВИЧ-1, выделенные по тенофовиру, приводила к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

В клинических исследованиях

Терапия взрослых пациентов, ранее не получавших лечения

Доравирин

Клинические исследования 3 фазы DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD включали ранее не получавших лечения пациентов (n = 747), следующие мутации замены ННИОТ являлись критериями исключения: 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.

Следующая резистентность *de novo* наблюдалась в субпопуляции для анализа резистентности (пациенты с РНК ВИЧ-1 более 400 копий/мл при вирусологической неэффективности или при досрочном прекращении участия в исследовании с данными о резистентности).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Таблица 3. Развитие резистентности к 96 неделе в популяции пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом, и популяции пациентов, досрочно прекративших лечение

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR+ НИОТ* (383)	DRV+ r + НИОТ* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Проведено генотипирование, n	15	18	32	33
Генотипическая резистентность к				
DOR или контроль (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
НИОТ только M184I/V только K65R K65R + M184I/V	2** 2 0 0	0 0 0 0	6 4 1 1	5 4 0 1
*НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) в группе DOR: FTC/TDF (333) или ABC/3TC (50); НИОТ в группе DRV+r: FTC/TDF (335) или ABC/3TC (48). **Пациенты получали FTC/TDF. DOR = доравирин; ABC = абакавир; FTC = эмтрицитабин; DRV = дарунавир; EFV = эфавиренз; r = ритонавир; 3TC = ламивудин; TDF = тенофовира дизопроксила фумарат.				

Возникшие в связи с приемом доравирина мутации резистентности в ОТ включали одну или несколько из следующих: A98G, V106A, V106I, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R и Y318Y/F.

Взрослые пациенты с вирусологической супрессией

В исследование DRIVE-SHIFT были включены пациенты с вирусологической супрессией (N=670) без случаев неэффективного лечения в анамнезе. Документально подтвержденное отсутствие генотипической резистентности (до начала первой терапии) к доравирину, ламивудину и тенофовиру было частью критериев включения пациентов, которые были переведены со схемы лечения на основе ингибиторов протеазы или ингибиторов интегразы. Мутации замены ННИОТ, являвшиеся критериями исключения, соответствуют перечисленным выше (DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD) за исключением мутаций замен в ОТ K103N, G190A и Y181C (принятых в DRIVE-SHIFT). Документально подтвержденная генотипическая резистентность перед началом лечения не требовалась для пациентов, которые были переведены со схемы лечения на основе ННИОТ.

В клиническом исследовании DRIVE-SHIFT у пациентов не развилась генотипическая или фенотипическая резистентность к доравирину, ламивудину или тенофовира дизопроксилу в течение первых 48 недель (немедленный переход, N=447) или 24 недель (отсроченный переход, N=209) терапии препаратом Делстриго. У одного пациента развилась мутация ОТ M184M/I и фенотипическая резистентность к ламивудину и тенофовира дизопроксилу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

во время лечения согласно исходному режиму. Ни у одного из 24 пациентов (11 в группе немедленного перехода, 13 в группе отсроченного перехода) с исходными мутациями ННИОТ (ОТ K103N, G190A или Y181C) не наблюдалось вирусологической неэффективности в течение 48 недель или на момент прекращения лечения.

Перекрестная резистентность

Не было показано значимой перекрестной резистентности между доравирин-резистентными штаммами ВИЧ-1 и ламивудином/эмтрицитабином или тенофовиром, или между ламивудин- или тенофовир-резистентными штаммами и доравирином.

Доравирин

Доравирин оценивали у ограниченного числа пациентов с ННИОТ резистентностью (K103N n = 7, G190A n = 1); у всех пациентов наблюдалась супрессия вируса до <40 копий/мл на Неделе 48. Пороговая точка снижения чувствительности в результате различных ННИОТ-замен, которая связана со снижением клинической эффективности, установлена не была.

Лабораторные штаммы ВИЧ-1, несущие частые связанные с ННИОТ мутации замены K103N, Y181C или K103N / Y181C в ОТ, характеризуются снижением чувствительности к доравирину менее чем в 3 раза по сравнению с вирусом дикого типа при оценке в присутствии 100% сыворотки здорового человека. В исследованиях *in vitro* доравирин был способен ингибировать следующие связанные с ННИОТ замены: мутации K103N, Y181C, G190A и E138K в клинически значимых концентрациях.

Перечень из 96 различных клинических изолятов, содержащих связанные с ННИОТ мутации, был изучен в отношении чувствительности к доравирину в присутствии 10% фетальной бычьей сыворотки. Клинические изоляты, содержащие замену Y188L или замены V106 в комбинации с A98G, H221Y, P225H, F227C или Y318F, характеризовались снижением чувствительности к доравирину более чем в 100 раз.

Другие замены характеризовались 5–10 кратным снижением чувствительности (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клиническая значимость снижения чувствительности в 5–10 раз неизвестна.

Возникшие после начала лечения мутации, связанные с резистентностью к доравирину, могут обуславливать перекрестную резистентность к эфавирензу, рилпивирину, невирапину и этравирину. В базовых исследованиях из 7 пациентов, у которых развилась высокая степень резистентности к доравирину, у 6 пациентов была фенотипическая резистентность к эфавирензу и невирапину, у 3 пациентов – к рилпивирину, и у 2 пациентов была частичная резистентность к этравирину на основании анализа Phenosense компании Monogram (Monogram Phenosense).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ламивудин

Среди НИОТ наблюдалась перекрестная резистентность. Замена M184I/V, связанная с резистентностью к ламивудину, вызывает резистентность к эмтрицитабину. Ламивудин резистентные ВИЧ-1 мутанты также обладали перекрестной резистентностью к диданозину (ddI). У некоторых пациентов, которые получали зидовудин и диданозин, развились изоляты, резистентные ко многим ингибиторам ОТ, включая ламивудин.

Тенофовира дизопроксил

Среди НИОТ наблюдалась перекрестная резистентность. Замена K65R в ОТ ВИЧ-1, выделенная по тенофовиру, также выделена у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших абакавир или диданозин. Изоляты с заменой K65R в ВИЧ-1 также показали сниженную чувствительность к эмтрицитабину и ламивудину. Таким образом, перекрестная резистентность среди НИОТ может возникать у пациентов, у которых вирус несет замену K65R. Замена K70E, клинически выделенная по тенофовира дизопроксилу, приводит к снижению чувствительности к абакавиру, диданозину, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру. Изоляты ВИЧ-1 пациентов (n = 20), у которых в среднем экспрессируется 3 замены аминокислоты, связанные с резистентностью к зидовудину, в ОТ ВИЧ-1 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E/N) показали снижение чувствительности к тенофовиру в 3,1 раза. У пациентов, вирус которых экспрессирует замену L74V ОТ без замен, связанных с устойчивостью к зидовудину (n = 8), отмечалось снижение ответа на тенофовира дизопроксил. Ограниченные данные доступны для пациентов с заменами Y115F (n = 3), Q151M (n = 2) или инсерцией T69 (n = 4) в ОТ ВИЧ-1, у всех у которых наблюдался сниженный ответ в клинических исследованиях.

5.2. Фармакокинетические свойства

После приема однократной дозы препарата Делстриго здоровыми добровольцами (N = 24) натощак экспозиция доравирина, ламивудина и тенофовира была сопоставима с наблюдаемой при приеме по отдельности таблетки, содержащей доравирин (100 мг), таблетки, содержащей ламивудин (300 мг) и таблетки, содержащей тенофовира дизопроксил (245 мг). Прием одной таблетки препарата Делстриго одновременно с пищей с высоким содержанием жиров здоровыми добровольцами приводил к увеличению C_{24} доравирина на 26%, в то время как концентрация в плазме (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) значительно не изменились. C_{max} ламивудина снизилась на 19% при одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жиров, в то время как AUC значительно не изменились. C_{max} тенофовира уменьшилась на 12% при одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жиров, в то время как AUC увеличилась на 27%. Данные различия в фармакокинетике не являются клинически значимыми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Доравирин

Фармакокинетика доравирина изучалась у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Фармакокинетика доравирина является сходной у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Равновесное состояние обычно достигалось ко второму дню при приеме один раз в сутки, с коэффициентом накопления от 1,2 до 1,4 для AUC_{0-24}, C_{max} и C_{24}. Фармакокинетические показатели доравирина в равновесном состоянии после приема в дозе 100 мг один раз в сутки ВИЧ-1-инфицированными пациентами на основании популяционно-фармакокинетического анализа приведены ниже.

Параметр GM (%CV)	AUC_{0-24} мкмоль/л • ч	C_{max} мкмоль/л	C_{24} нмоль/л
Доравирин 100 мг один раз в сутки	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)
GM: среднее геометрическое значение; %CV: геометрический коэффициент вариации			

Абсорбция

При пероральном приеме максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2 часа после приема. Абсолютная биодоступность доравирина при оценке составила примерно 64% для таблетки 100 мг.

Распределение

На основании внутривенного (в/в) введения микродозы объем распределения доравирина составляет 60,5 л. Доравирин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 76%.

Биотрансформация

На основании данных *in vitro* доравирин преимущественно метаболизируется посредством CYP3A.

Элиминация

Доравирин

Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) доравирина составляет около 15 часов. Доравирин в основном элиминируется посредством окислительного метаболизма, опосредованного изоферментом CYP3A. Выведение неизмененного препарата с желчью может внести вклад в выведение доравирина, но не ожидается, что этот путь выведения будет значительным. Выведение неизмененного препарата с мочой незначительно.

Ламивудин

После перорального приема ламивудин быстро абсорбируется и в значительной степени распределяется. После приема многократных доз ламивудина 300 мг один раз в день в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

течение 7 дней 60 здоровыми добровольцами C_{max} в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$) составила 2,04 ± 0,54 мкг/мл (среднее ± СО), а AUC в равновесном состоянии за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) составила 8,87 ± 1,83 мкг•час/мл. Связывание с белками плазмы является низким. Приблизительно 71% от дозы ламивудина, введенного внутривенно, обнаруживается в виде неизмененного лекарственного препарата в моче. Метаболизм является незначительным путем выведения. Единственными известными метаболитами ламивудина у человека являются транс-сульфоксидные метаболиты (приблизительно 5% от пероральной дозы через 12 часов). В большинстве исследований при приеме однократной дозы у ВИЧ-1-инфицированных пациентов или у здоровых добровольцев наблюдаемый средний период полувыведения ($T_{1/2}$) при взятии образцов сыворотки в течение 24 ч после дозы варьировал от 5 до 7 ч. У ВИЧ-1-инфицированных пациентов общий клиренс составил 398,5 ± 69,1 мл/мин (среднее ± СО).

Тенофовира дизопроксил

После перорального приема натощак 245 мг тенофовира дизопроксила ВИЧ-1-инфицированными пациентами C_{max} была достигнута через один час. Значения C_{max} и AUC составили 0,30 ± 0,09 мкг/мл и 2,29 ± 0,69 мкг•ч/мл соответственно. Биодоступность тенофовира из тенофовира дизопроксила у пациентов после приема натощак составила приблизительно 25%. Менее 0,7% тенофовира связывается с белками плазмы человека *in vitro* в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл. Приблизительно 70-80% дозы тенофовира, введенного внутривенно, обнаруживается в виде неизмененного лекарственного препарата в моче через 72 часа после введения. Тенофовир выводится путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции с почечным клиренсом 243,5 ± 33,3 мл/мин (средний ± СО) у взрослых с клиренсом креатинина (КК) более 80 мл/мин. После перорального приема конечный период полувыведения тенофовира составляет примерно от 12 до 18 часов. В исследованиях *in vitro* было установлено, что ни тенофовира дизопроксил, ни тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Доравирин

Выведение доравирина почками незначительно: около 6% вводимой дозы обнаруживается в неизменном виде в моче. В исследовании при сравнении у 8 пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек и 8 пациентов без нарушения функции почек экспозиция однократной дозы доравирина была на 31% выше у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек. В популяционно-фармакокинетическом анализе, включавшем пациентов с КК между 17 и 317 мл/мин, почечная функция не оказывала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

клинически значимого влияния на фармакокинетику доравирина. Коррекция дозы у пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется. Доравирин не изучался у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 4.2.).

Ламивудин

В исследованиях ламивудина было показано, что величина AUC повышается у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения клиренса. Основываясь на данных, полученных для ламивудина, препарат Делстриго противопоказан пациентам с расчетным КК <50 мл/мин.

Тенофовира дизопроксил

Фармакокинетические параметры тенофовира определяли после однократного приема 245 мг тенофовира дизопроксила 40 взрослым ВИЧ-неинфицированным пациентам с различной степенью нарушения функции почек, определенной по исходному значению КК (нормальная функция почек при КК >80 мл/мин, легкое нарушение при КК = 50-79 мл/мин, среднее при КК = 30-49 мл/мин и тяжелое при КК = 10-29 мл/мин). По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, средняя (коэффициент вариации в %) экспозиция тенофовира возрастает с 2185 (12%) нг·ч/мл у субъектов с КК > 80 мл/мин до 3064 (30%) нг·ч/мл, 6009 (42%) нг·ч/мл и 15985 (45%) нг·ч/мл у пациентов с легким, средним и тяжелым нарушением функции почек соответственно.

Фармакокинетика тенофовира у взрослых пациентов, не находящихся на гемодиализе, с КК <10 мл/мин и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на перитонеальном и других формах диализа, не исследовалась.

Пациенты с нарушением функции печени

Доравирин

Доравирин в основном метаболизируется и выводится печенью. Не отмечено клинически значимых различий в фармакокинетике доравирина в исследовании при сравнении у 8 пациентов со средней степенью нарушения функции печени (Класс В по Чайлд-Пью в основном за счет увеличения выраженности энцефалопатии и асцита) и 8 пациентов без нарушения функции печени. Коррекция дозы у пациентов с легкой или средней степенью нарушения функции печени не требуется. Доравирин не изучался у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (Класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел 4.2.).

Ламивудин

Фармакокинетические свойства ламивудина изучались у пациентов с нарушениями функции печени от средней до тяжелой степени тяжести. Фармакокинетические параметры

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

не менялись со снижением функции печени. Безопасность и эффективность ламивудина при декомпенсированных заболеваниях печени не изучались.

Тенофовира дизопроксил

Фармакокинетику тенофовира после приема 245 мг тенофовира дизопроксила изучали у неинфицированных ВИЧ пациентов с нарушениями функции печени от средней до тяжелой степени тяжести. Клинически значимых различий в фармакокинетике тенофовира у пациентов с нарушениями функции печени и здоровыми добровольцами не наблюдалось.

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на ограниченное количество пациентов (n = 36) в возрасте 65 лет и старше, включенных в клиническое исследование 1 фазы или в популяционный фармакокинетический анализ, не было выявлено клинически значимых различий фармакокинетики доравирина у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами младше 65 лет. Фармакокинетика ламивудина и тенофовира у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась. Коррекция дозы не требуется.

Пол

Клинически значимых различий фармакокинетики доравирина, ламивудина и/или тенофовира между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Раса

Доравирин

На основании данных популяционно-фармакокинетического анализа доравирина у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов клинически значимых расовых различий фармакокинетики доравирина выявлено не было.

Ламивудин

Не было выявлено существенных или клинически значимых расовых различий фармакокинетики ламивудина.

Тенофовира дизопроксил

Недостаточное количество представителей расовых и этнических групп, отличных от европеоидной, не позволяло адекватно определить потенциальные фармакокинетические различия среди этих популяций после приема тенофовира дизопроксила.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипромеллозы ацетат сукцинат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Триацетин

Краситель железа оксид желтый

Воск карнаубский.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (во флаконе).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной из алюминиевой фольги, закрытый полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми и содержащий влагопоглощающий(ие) контейнер(ы) с 6 г силикагеля.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. С целью контроля первого вскрытия на пачку картонную могут наклеивать стикеры.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.07.2025 № 18732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

электронная почта: dpoc.russia@msd.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Делстриго доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.