

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**14.03.2023 № 491**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/19937/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДЕЛСТРІГО**

**Склад:**

*діючі речовини:* doravirine, lamivudine, tenofovir disoproxil;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг доравірину, 300 мг ламівудину (ЗТС), та 245 мг тенофовіру дизопроксилу у формі тенофовіру дизопроксилу фумарату (ТДФ).

*допоміжні речовини:*

*ядро таблетки:* гіпромелози ацетат сукцинат; целюлоза мікрокристалічна (Е460); натрію кроскармелоза (Е468); кремнію діоксид колоїдний безводний (Е551); магнію стеарат (Е470b); натрію стеарилфумарат;

*оболонка таблетки:* гіпромелоза (Е464); титану діоксид (Е171); лактоза, моногідрат; триацетин (Е1518); оксид заліза жовтий (Е172); віск карнаубський (Е903).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки).

**Основні фізико-хімічні властивості:** овальні таблетки жовтого кольору, розміром 21,59 мм x 11,30 мм, з тисненням корпоративного логотипу та «776» на одному боці та гладкі – на іншому.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування. Код АТХ J05AR24.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

**Механізм дії**

**Доравірін**

Доравірін є піридиновим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1 і пригнічує реплікацію ВІЛ-1 шляхом неконкурентного інгібування зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1. Доравірін не пригнічує клітинні ДНК-полімерази людини  $\alpha$ ,  $\beta$  і мітохондріальну ДНК-полімеразу  $\gamma$ .

**Ламівудин**

Ламівудин є аналогом нуклеозидів. Внутрішньоклітинно ламівудин фосфорилується в активний 5'-трифосфат метаболіт – ламівудинтрифосфат (ЗТС-ТР). Основний спосіб дії ЗТС-ТР – інгібування ЗТ за допомогою обриву ланцюга ДНК після введення нуклеотидного аналога.

**Тенофовіру дизопроксил**

Тенофовіру дизопроксил – нециклічний фосфонатний нуклеозид діефір, аналог аденозин монофосфату. Тенофовіру дизопроксилу фумарат для перетворення в тенофовір потребує попереднього гідролізу діефіру та подальшого фосфорилування клітинними ферментами до утворення тенофовіру дифосфату. Тенофовір дифосфат пригнічує активність ЗТ ВІЛ-1, конкуруючи з натуральним субстратом деоксиаденозин-5'-трифосфатом і після злиття з ДНК перериває її ланцюжок. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором  $\alpha$ -,  $\beta$ -полімерази ДНК ссавців та мітохондріальної  $\gamma$ -полімерази ДНК.

*Григорук М.А.*  
*Григорук*

### Фармакокінетика.

#### Порушення функції нирок

Препарат Делстріго не рекомендується застосовувати пацієнтам з розрахунковим  $CrCl < 50$  мл/хв.

#### Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Діти

Середня експозиція доравірину була подібною у дітей віком від 12 до  $< 18$  років і масою тіла не менше 35 кг порівняно з дорослими після застосування доравірину або доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу. Експозиція ламівудину та тенофовіру у дітей після застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу була подібною до такої у дорослих після застосування ламівудину та тенофовіру дизопроксилу.

#### Пацієнти літнього віку

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у пацієнтів віком не менше 65 років порівняно з суб'єктами віком до 65 років. Фармакокінетика ламівудину та тенофовіру не вивчалась у пацієнтів старше 65 років. Корекція дози не потрібна.

#### Стать

Не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину, ламівудину і тенофовіру у чоловіків та жінок.

#### Раса

##### Доравірин

Не виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину залежно від расової приналежності.

##### Ламівудин

Не було виявлено суттєвих або клінічно значущих відмінностей фармакокінетики ламівудину залежно від расової приналежності.

##### Тенофовіру дизопроксил

Недостатня кількість представників расових та етнічних груп, відмінних від європеїдної, не дозволяла адекватно визначити потенційні фармакокінетичні відмінності серед цих популяцій після прийому тенофовіру дизопроксилу.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Препарат Делстріго призначений для лікування дорослих, інфікованих вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), без доказів резистентності до класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), ламівудину або тенофовіру на момент призначення або в анамнезі (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Препарат Делстріго призначений для лікування підлітків віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг, інфікованих ВІЛ-1, без доказів резистентності до класу ННІЗТ, ламівудину або тенофовіру на момент призначення або в анамнезі та які зазнали токсичності, яка перешкоджає використанню інших схем лікування, які не містять тенофовіру дизопроксилу (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».

Одночасне застосування з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту цитохрому P450 CYP3A, протипоказане, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність препарату Делстріго (див. розділи

2  
Григорук М.А.  
Григорук

«Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ці лікарські засоби включають, але не обмежуються, наступними:

- карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн;
- рифампіцин, рифапентин;
- звіробій (*Hypericum perforatum*);
- мітотан;
- ензалутамід;
- лумакафтор.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Препарат Делстріго – це повна схема лікування інфекції ВІЛ-1, тому препарат Делстріго не слід застосовувати з іншими антиретровірусними лікарськими засобами. Інформація про потенційну взаємодію лікарського засобу з іншими антиретровірусними препаратами не надається. Усі дослідження лікарських взаємодій проводилися лише за участю дорослих.

Препарат Делстріго містить доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксил, тому будь-які взаємодії, ідентифіковані окремо для діючих речовин, стосуються препарату Делстріго і представлені в таблиці 1.

#### **Вплив інших лікарських засобів на доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксил**

##### ***Доравірин***

Доравірин переважно метаболізується СУРЗА, і очікується, що лікарські засоби, які індують або пригнічують СУРЗА, впливатимуть на кліренс доравірину (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»). Доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту СУРЗА, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність доравірину/ламівудин/тенофовіру дизопроксилу (див. розділи «*Противоказання*» і «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»).

Одночасне застосування з помірним індуктором СУРЗА рифабутинном знижувало концентрацію доравірину (див. таблицю 1). При одночасному застосуванні препарату Делстріго з рифабутинном слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після дози доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «*Спосіб застосування та дози*»). Одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з іншими помірними індукторами СУРЗА не оцінювали, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СУРЗА (наприклад, дабрафенібом, лесинурадом, бозентаном, тіоридазином, нафциліном, модафінілом, телотриставом етилом), слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «*Спосіб застосування та дози*»).

Одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу та лікарських засобів, які є інгібіторами СУРЗА, може призвести до підвищення концентрації доравірину в плазмі крові. Однак корекція дози не потрібна при одночасному застосуванні доравірину з інгібіторами СУРЗА.

##### ***Ламівудин***

Оскільки ламівудин переважно виводиться нирками шляхом поєднання клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»), одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, які знижують функцію нирок або конкурують за активну каналцеву секрецію, може підвищити сироваткові концентрації ламівудину.

##### ***Тенофовіру дизопроксил***

Оскільки тенофовір переважно виводиться нирками шляхом поєднання клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»), одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, які знижують функцію нирок або конкурують за активну каналцеву секрецію через OAT1, OAT3 або MRP4, може підвищити сироваткові концентрації тенофовіру.

3  
Григорук Н.А.  


Оскільки тенофовіру дизопроксил є компонентом комбінації доравірин/ламівудин/тенофовір дизопроксил, слід уникати його одночасного або нещодавнього застосування з нефротоксичними лікарськими засобами. Деякі приклади включають, але не обмежуються наступними лікарськими засобами: ацикловір, цидофовір, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір, аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин) і НПЗП у високих дозах або застосування кількох НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Вплив доравірину, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу на інші лікарські засоби

##### Доравірин

Малоймовірно, що доравірин у дозі 100 мг один раз на добу матиме клінічно значущий вплив на концентрації лікарських засобів у плазмі крові, абсорбція та/або елімінація яких залежить від транспортних білків або які метаболізуються ферментами СYP.

Однак, одночасне застосування доравірину та чутливого субстрату СYP3A мідазоламу призводило до зниження експозиції мідазоламу на 18 %, що свідчить про те, що доравірин може бути слабким індуктором СYP3A. Тому слід з обережністю застосовувати доравірин з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами СYP3A та які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад, такролімус і сиролімус).

##### Ламівудин

Ламівудин не пригнічує та не індукує ферменти СYP.

##### Тенофовір

Згідно результатів експериментів *in vitro* та враховуючи відомий шлях виведення тенофовіру, потенціал опосередкованої СYP взаємодії тенофовіру з іншими лікарськими засобами є низьким.

#### Таблиця взаємодій

У таблиці 1 наведені встановлені та інші потенційні взаємодії лікарських засобів з окремими компонентами препарату Делстріго, але вони не є вичерпними (збільшення позначено як ↑, зниження позначено як ↓, а відсутність змін позначено як ↔). Щодо потенційних взаємодій лікарського засобу з тенофовіру дизопроксилем або ламівудином див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика».

Таблиця 1

Взаємодія окремих компонентів препарату Делстріго з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
Засоби, які знижують кислотність		
антацид (пероральна суспензія гідроксиду алюмінію та магнію) (20 мл ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74, 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
пантопразол (40 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76, 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77, 0,92)	Корекція дози не потрібна.
омепразол	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту		
лізіноприл	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ лізіноприл	Корекція дози не потрібна.
Антиандрогени		
ензалутамід	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антибіотики		
нафцилін	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Протисудомні засоби		
карбамазепін окскарбазепін фенобарбітал фенітоїн	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Протидіабетичні засоби		
метформін (1000 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ метформін AUC 0,94 (0,88, 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86, 1,03)	Корекція дози не потрібна.
канагліфлозин ліраглутид ситагліптин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ канагліфлозин ↔ ліраглутид ↔ ситагліптин	Корекція дози не потрібна.

Протидіарейні засоби		
телотристат етил	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУРЗА)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Протиподагричні та урикозуричні засоби		
лесинурад	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУРЗА)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Антимікобактеріальні засоби		
Одноразова доза рифампіцину (600 мг ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C <sub>max</sub> 1,40 (1,21, 1,63) C <sub>24</sub> 0,90 (0,80, 1,01) ↓ доравірин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C <sub>max</sub> 0,43 (0,35, 0,52) C <sub>24</sub> 0,03 (0,02, 0,04) (Індукція СУРЗА)	Одночасне застосування протипоказано.
Багаторазова доза рифампіцину (600 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)		
рифапентин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУРЗА)	Одночасне застосування протипоказано.
рифабутин (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28, 0,35) (Індукція СУРЗА)	Якщо доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил застосовується одночасно з рифабутином, слід приймати дозу 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Протипухлинні засоби		
мітотан	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУРЗА)	Одночасне застосування протипоказано.

6  
Григорук М. А.  
*(підпис)*

Антипсихотичні засоби		
тіорідазин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Азольні протигрибкові засоби		
кетоконазол (400 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↑ доравірин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05, 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54, 2,98) (Інгібування CYP3A)	Корекція дози не потрібна.
флуконазол ітраконазол посаконазол вориконазол	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A4)	Корекція дози не потрібна.
Блокатори кальцієвих каналів		
дилтіазем верапаміл	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A)	Корекція дози не потрібна.
Лікування муковісцидозу		
лумакафтор	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
Антагоністи рецепторів ендотеліну		
бозентан	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.

7  
Гришук М.А.  
*(підпис)*

Противірусні засоби для лікування гепатиту С

<p>елбасвір + grazoprevir (50 мг елбасвіру 1 р/д + 200 мг grazopreviru 1 р/д, доравірин 100 мг 1 р/д)</p>	<p>↑ доравірин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C<sub>max</sub> 1,41 (1,25, 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45, 1,79) (Інгібування СУР3А) ↔ елбасвір AUC 0,96 (0,90, 1,02) C<sub>max</sub> 0,96 (0,91, 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C<sub>max</sub> 1,22 (1,01, 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83, 0,96)</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<p>ледіпасвір + софосбувір (90 мг ледіпасвіру ОД + 400 мг софосбувіру ОД, доравірин 100 мг ОД)</p>	<p>↑ доравірин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97, 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13, 1,36) ↔ ледіпасвір AUC 0,92 (0,80, 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80, 1,02) ↔ софосбувір AUC 1,04 (0,91, 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79, 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97, 1,09) Очікується: ↑ тенофовір</p>	<p>Пацієнти, які отримують доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил одночасно з ледіпасвіром/софосбувіром, повинні перебувати під наглядом лікаря щодо побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.</p>
<p>софосбувір/велпатасвір</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↑ тенофовір</p>	<p>Пацієнти, які отримують доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил одночасно з софосбувіром/велпатасвіром, повинні перебувати під наглядом лікаря щодо побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.</p>
<p>софосбувір</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<p>даклатасвір</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>

*Гришук М.А.*  
*[Підпис]*

омбітасвір/паритапревір/ ритонавір і дасабувір +/- ритонавір	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/ тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУР3А через ритонавір)	Корекція дози не потрібна.
дасабувір	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/ тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
глекапревір, пібрентасвір	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/ тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↑ доравірин (інгібування СУР3А)	Корекція дози не потрібна.
рибавірин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/ тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
Трав'яні добавки		
звіробій ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/ тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СУР3А)	Одночасне застосування протипоказано.
Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції		
тенофовіру дизопроксил (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64, 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
ламівудин + тенофовіру дизопроксил (300 мг ламівудину ОД + 245 мг тенофовіру дизопроксилу ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламівудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовір AUC 1,11 (0,97, 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96, 1,42)	Корекція дози не потрібна.

Імуносупресанти		
такролімус сиролімус	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ доравірин ↓ такролімус, сиролімус (Індукція СYP3A)	Слід контролювати концентрацію такролімусу та сиролімусу в крові, оскільки може бути необхідним коригування дози цих препаратів.
Інгібітори кінази		
дабрафеніб	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Інші		
розчин сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламівудин	Разова доза ламівудину пероральний розчин 300 мг ламівудин AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %; 55 %	По можливості уникайте постійного одночасного застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, що містять сорбіт або інші поліспирти осмотичної дії (наприклад, ксиліт, маніт, лактит, мальтит). Необхідний частіший моніторинг вірусного навантаження на ВІЛ-1, коли постійного одночасного застосування не уникнути.
Опіїодні анальгетики		
метадон (20 – 200 мг 1 р/д індивідуальна доза, доравірин 100 мг 1 р/д)	↓ доравірин AUC 0,74 (0,61, 0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,63, 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90, 1,01) C <sub>max</sub> 0,98 (0,93, 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S-метадон AUC 0,98 (0,90, 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,91, 1,04) C <sub>24</sub> 0,97 (0,86, 1,10)	Корекція дози не потрібна.
бупренорфін налоксон	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ бупренорфін ↔ налоксон	Корекція дози не потрібна.

Оральні контрацептиви		
0,03 мг етинілестрадіолу/0,15 мг левоноргестрелу ОД, доравірін 100 мг 1 р/д	↔ етинілестрадіол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80, 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)	Корекція дози не потрібна.
норгестимат/етинілестрадіол	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ норгестимат/етинілестрадіол	Корекція дози не потрібна.
Психостимулятори		
модафініл	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↓ доравірін (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравіріну на добу приблизно через 12 годин після прийому доравіріну/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
Заспокійливі/снодійні		
мідазолам (2 мг ОД, доравірін 120 мг 1 р/д)	↓ мідазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81, 1,28)	Корекція дози не потрібна.
Статини		
аторвастатин (20 мг ОД, доравірін 100 мг 1 р/д)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52, 0,85)	Корекція дози не потрібна.
розувастатин симвастатин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась. Очікується: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Корекція дози не потрібна.
↑ = підвищення, ↓ = зниження, ↔ = без змін ДІ = довірчий інтервал; ОД = одноразова доза; 1 р/д = один раз на добу; 2 р/д = два рази на добу *AUC <sub>0-∞</sub> для одноразової дози, AUC <sub>0-24</sub> для прийому один раз на добу.		

### Особливості застосування.

#### Заміщення ННІЗТ та застосування доравіріну

Доравірін не оцінювали у пацієнтів з попередньою вірусологічною неефективністю до будь-якої іншої антиретровірусної терапії. Асоційовані з ННІЗТ мутації, виявлені під час скринінгу, були частиною критеріїв виключення у дослідженнях Фази 2b/3. Гранична точка зниження чутливості, викликаного різними заміщеннями ННІЗТ, яке асоціюється зі зниженням клінічної ефективності, не встановлена (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Немає достатніх клінічних доказів на підтримку застосування доравіріну у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до класу ННІЗТ.

### Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) / токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) під час постмаркетингового досвіду застосування схем лікування, що містять доравірин (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікування, пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми шкірних реакцій та уважно спостерігати за пацієнтами щодо появи цих реакцій. У випадку виникнення ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити застосування схеми лікування, що містить доравірин та розглянути альтернативне лікування (за необхідності). Необхідно ретельно контролювати клінічний стан та розпочати відповідну терапію. Якщо при застосуванні схеми лікування, що містить доравірин у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як ТЕН, лікування цього пацієнта за схемою, що містить доравірин слід назавжди відмінити.

### Тяжке гостре загострення гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1 та ВГВ

Всі пацієнти з ВІЛ-1 повинні пройти тест на наявність вірусу гепатиту В (ВГВ) перед початком антиретровірусної терапії.

Повідомлялося про тяжкі загострення гепатиту В (наприклад, декомпенсація печінки та печінкова недостатність) у пацієнтів, які були інфіковані ВІЛ-1 та ВГВ і припинили прийом ламівудину або тенофовіру дизопроксилу, двох компонентів препарату Делстріго. Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-1 та ВГВ повинні перебувати під ретельним клінічним і лабораторним наглядом протягом принаймні кількох місяців після припинення лікування препаратом Делстріго. За необхідності, може бути виправданим початок лікування гепатиту В, особливо у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки або цирозом, оскільки загострення гепатиту після лікування може призвести до печінкової декомпенсації та печінкової недостатності.

### Виникнення або загострення ниркової недостатності

Повідомлялося про порушення функції нирок, включаючи випадки гострої ниркової недостатності та синдрому Фанконі (пошкодження ниркових каналців із тяжкою гіпофосфатемією), при застосуванні тенофовіру дизопроксилу, компонента препарату Делстріго.

Слід уникати застосування препарату Делстріго при одночасному або нещодавньому застосуванні нефротоксичних лікарських засобів (наприклад, високих доз або кількох нестероїдних протизапальних лікарських засобів [НПЗП]) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності після початку застосування НПЗП у високих дозах або кількох НПЗП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із факторами ризику ниркової дисфункції, які були стабільними при застосуванні тенофовіру дизопроксилу. Деякі пацієнти потребували госпіталізації та замісної ниркової терапії. За потреби слід розглянути альтернативи НПЗП у пацієнтів із ризиком розвитку ниркової дисфункції.

Постійний або посилюючий біль у кістках, біль у кінцівках, переломи та/або м'язовий біль або слабкість можуть бути проявами проксимальної ниркової тубулопатії та вимагати оцінки функції нирок у пацієнтів з групи ризику.

Рекомендується оцінювати розрахунковий CrCl у всіх пацієнтів перед початком терапії та, якщо це клінічно доречно, під час терапії препаратом Делстріго. Пацієнтам із ризиком розвитку ниркової дисфункції, включаючи пацієнтів, у яких раніше спостерігалися порушення функції нирок під час прийому адефовіру дипівоксилу, рекомендується перед початком застосування препарату Делстріго оцінювати розрахунковий CrCl, фосфор у сироватці крові, глюкозу в сечі та білок у сечі, а також проводити частіший моніторинг функції нирок відповідно до стану здоров'я пацієнта під час терапії препаратом Делстріго.

Ламівудин і тенофовіру дизопроксил переважно виводяться нирками. Застосування препарату Делстріго слід припинити, якщо розрахунковий CrCl знижується до  $> 50$  мл/хв, оскільки коригування інтервалу між дозами, необхідного для ламівудину та тенофовіру дизопроксилу, неможливо досягти за допомогою комбінованого препарату з фіксованою дозою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## Втрата кісткової тканини та зниження мінеральної щільності кісткової тканини

### Мінеральна щільність кісткової тканини

У клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, застосування тенофовіру дизопроксилу було пов'язано з дещо більшим зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і підвищенням біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини, що вказує на збільшення обміну кісткової тканини відносно препаратів порівняння. Рівні паратиреоїдного гормону в сироватці крові та рівні вітаміну D 1,25 також були вищими у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил. В інших дослідженнях (проспективних і перехресних) найбільш виражене зниження МЩКТ спостерігалось у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил як частину схеми лікування, що містила посилений інгібітор протеази. Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією.

Вплив змін МЩКТ та біохімічних маркерів, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу, на довгострокове здоров'я кісток і майбутній ризик переломів – невідомий. Слід розглянути проведення оцінки стану МЩКТ у дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 з патологічними переломами кісток або іншими факторами ризику остеопорозу чи втратою кісткової маси в анамнезі. Хоча ефект від прийому добавок кальцію та вітаміну D не вивчався, вони можуть бути корисними для всіх пацієнтів. При підозрі на аномалії кісток необхідно отримати відповідну консультацію.

### Зниження мінеральної щільності кісткової тканини

У зв'язку із застосуванням тенофовіру дизопроксилу повідомлялося про випадки остеомалачії, пов'язаної з проксимальною нирковою тубулопатією, що проявляється болем у кістках або кінцівках і може сприяти переломам. У випадках проксимальної ниркової тубулопатії також повідомлялося про артралгії та м'язовий біль або слабкість. Гіпофосфатемію та остеомалачію, вторинну до проксимальної ниркової тубулопатії, слід враховувати у пацієнтів із ризиком ниркової дисфункції, які мають стійкі симптоми або такі, що погіршуються з боку кісток або м'язів під час прийому препаратів, що містять тенофовіру дизопроксил (див. розділ «Особливості застосування»).

### Одночасне застосування з іншими протівірусними засобами

Доравірін/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не можна застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або з лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксил, або тенофовіру алафенамід, або з адефовіру дипівоксиллом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінацію доравірін/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не слід застосовувати з доравірином, окрім випадків, коли потрібна корекція дози (наприклад, з рифабутином) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Застосування з індукторами СУРЗА

Слід з обережністю призначати доравірін з лікарськими засобами, які можуть зменшувати експозицію доравірину (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Синдром відновлення імунної відповіді

Повідомлялося про синдром відновлення імунної відповіді у пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію. Під час початкової фази комбінованої антиретровірусної терапії у пацієнтів, імунна система яких відповідає на лікування, може розвинути запальна реакція на мляво перебігаючі або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* [PCP] або туберкульоз); що може вимагати подальшого обстеження і лікування.

Також повідомлялося про виникнення аутоімунних захворювань (таких як хвороба Грейвса, аутоімунний гепатит, поліміозит і синдром Гієна – Барре) на фоні відновлення імунної відповіді; однак час до появи симптомів більш варіабельний і може настати через багато місяців після початку лікування.

### Лактоза

Препарат Делстріго містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### Вагітність

Дані щодо застосування доравірину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

#### *Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності*

Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності було створено для моніторингу наслідків для матері та плода у пацієток, які під час вагітності отримували антиретровірусні препарати. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування препарату Делстріго під час вагітності.

#### Грудне вигодовування

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується не годувати грудьми, щоб запобігти передачі ВІЛ немовлятам.

#### Фертильність

Відсутні дані про вплив препарату Делстріго на фертильність людини.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Препарат Делстріго має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів слід проінформувати про випадки втоми, запаморочення та сонливості під час лікування препаратом Делстріго (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Терапію повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Делстріго становить одну таблетку 100 мг/300 мг/245 мг, перорально, один раз на добу незалежно від прийому їжі.

#### Коригування дози

Якщо препарат Делстріго застосовують одночасно з рифабутином, дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу. Це досягається шляхом додавання однієї таблетки доравірину 100 мг (як монопрепарату), яку слід прийняти приблизно через 12 годин після дози препарату Делстріго (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування доравірину з іншими помірними індукторами СYP3A не оцінювалося, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СYP3A (наприклад, дабрафенібом, лесинурадом, бозентаном, тіоридазином, нафциліном, модафінілом, телотристатом етилом), слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після дози препарату Делстріго (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Пропущена доза

Якщо пацієнт пропустив дозу препарату Делстріго протягом 12 годин після часу звичайного прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше та продовжити нормальний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більш ніж на 12 годин, він не повинен приймати пропущену дозу, а замість цього прийняти наступну дозу в звичайний час. Пацієнт не повинен приймати 2 дози за один раз.

#### Особливі категорії пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Недостатньо даних щодо застосування доравірину, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу пацієнтам старшим 65 років. Немає доказів того, що пацієнтам літнього віку потрібна інша доза, ніж молодшим дорослим пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Фармакокінетика*»). Рекомендується особлива обережність у цій віковій групі через зміни, пов'язані з віком, наприклад зниження функції нирок (див. розділ «*Особливості застосування*»).

#### Порушення функції нирок

Корекція дози препарату Делстріго у пацієнтів із розрахунковим кліренсом креатиніну (CrCl)  $\geq 50$  мл/хв не потрібна.

Терапію препаратом Делстріго не слід розпочинати пацієнтам із розрахунковим кліренсом CrCl  $< 50$  мл/хв (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»). Застосування препарату Делстріго слід припинити, якщо розрахунковий кліренс креатиніну знижується до  $> 50$  мл/хв (див. розділ «*Особливості застосування*»). Пацієнти з помірним або тяжким порушенням функції нирок потребують коригування інтервалу між дозами ламівудину та тенофовіру дизопроксилу, чого неможливо досягти за допомогою комбінованої таблетки (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»).

#### Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки корекція дози доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю). Невідомо, чи збільшиться експозиція доравірину у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки. Тому рекомендується з обережністю призначати доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»).

#### Спосіб застосування

Препарат Делстріго слід приймати перорально один раз на добу незалежно від прийому їжі та ковтати таблетку цілою (див. розділ «*Фармакологічні властивості. Фармакокінетика*»).

#### Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

#### **Діти.**

Безпека та ефективність препарату Делстріго у дітей віком до 12 років або з масою тіла менше 35 кг не встановлені. Дані відсутні.

#### **Передозування.**

##### Доравірин

Відсутня інформація про можливі гострі симптоми та ознаки передозування доравірину.

##### Ламівудин

Оскільки незначна кількість ламівудину виводиться за допомогою (4-годинного) гемодіалізу, постійного амбулаторного перитонеального діалізу та автоматичного перитонеального діалізу, невідомо, чи постійний гемодіаліз забезпечить клінічну користь у випадку передозування ламівудину.

##### Тенофовіру дизопроксил

Тенофовіру дизопроксил ефективно виводиться шляхом гемодіалізу з коефіцієнтом екстракції приблизно 54 %. Після одноразової дози тенофовіру дизопроксилу 245 мг за допомогою 4-годинного сеансу гемодіалізу виводиться приблизно 10 % введеної дози тенофовіру.

#### **Побічні реакції.**

##### Резюме профілю безпеки

У клінічних дослідженнях фази 3 при застосуванні доравірину з 2 нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були нудота (4 %) і головний біль (3 %).

##### Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),

рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ) або невідомо (не можна встановити за наявними даними).

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу, у вигляді таблиці

Частота	Побічні реакції
<b>Інфекції та інвазії</b>	
Рідко	висип пустульозний
<b>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</b>	
Нечасто	нейтропенія*, анемія*, тромбоцитопенія*
Дуже рідко	істинна еритроцитарна аплазія*
<b>Порушення метаболізму</b>	
Нечасто	гіпофосфатемія, гіпокаліємія*
Рідко	гіпомагніємія, лактоацидоз*
<b>Психіатричні порушення</b>	
Часто	патологічні сновидіння, безсоння <sup>1</sup>
Нечасто	нічні кошмари, депресія <sup>2</sup> , тривога <sup>3</sup> , дратівливість, сплутаність свідомості, суїцидальні думки
Рідко	агресія, галюцинації, розлад адаптації, зміни настрою, сомнамбулізм
<b>Порушення з боку нервової системи</b>	
Часто	головний біль, запаморочення, сонливість
Нечасто	порушення уваги, погіршення пам'яті, парестезії, гіпертонус, погана якість сну
Дуже рідко	периферична нейропатія (або парестезія)*
<b>Судинні розлади</b>	
Нечасто	гіпертонія
<b>Розлади з боку органів дихальної системи, грудної клітки та середостіння</b>	
Часто	кашель*, симптоми застуди*
Рідко	задишка, гіпертрофія мигдалин
<b>Порушення функції шлунково-кишкового тракту</b>	
Часто	нудота, діарея, біль у животі <sup>4</sup> , блювання, метеоризм
Нечасто	запор, дискомфорт у животі <sup>5</sup> , здуття живота, диспепсія, м'який кал <sup>6</sup> , порушення моторики шлунково-кишкового тракту <sup>7</sup> , панкреатит*
Рідко	тенезми прямої кишки
<b>Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів</b>	
Рідко	стеатоз печінки*, гепатит*
<b>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>	
Часто	алопеція*, висип <sup>8</sup>
Нечасто	свербіж
Рідко	алергічний дерматит, розацеа, ангіоневротичний набряк*
Невідомо	токсичний епідермальний некроліз
<b>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>	
Часто	м'язові розлади*
Нечасто	міалгія, артралгія, рабдоміоліз* <sup>†</sup> , м'язова слабкість* <sup>†</sup>

Частота	Побічні реакції
Рідко	кістково-м'язовий біль, остеомаліяція (проявляється болем у кістках і нечасто сприяє переломам)*, міопатія*
<b>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</b>	
Нечасто	підвищення креатиніну*, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі)*
Рідко	гостре ураження нирок, порушення функції нирок, уролітіаз, нефролітіаз, гостра ниркова недостатність*, ниркова недостатність*, гострий тубулярний некроз*, нефрит (включаючи гострий інтерстиціальний)*, нефрогенний нецукровий діабет*
<b>Загальні розлади та реакції у місці застосування</b>	
Часто	втома, гарячка*
Нечасто	астенія, нездужання
Рідко	біль у грудях, озноб, біль, спрага
<b>Лабораторні дослідження</b>	
Часто	підвищення аланінамінотрансферази <sup>9</sup>
Нечасто	підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення ліпази, підвищення амілази, зниження гемоглобіну
Рідко	підвищення креатинфосфокінази крові
* Цю побічну реакцію не було визначено як побічну реакцію, пов'язану з доравірином у Фазі 3 клінічних досліджень (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), але включено до цієї таблиці як побічну реакцію на основі Короткої характеристики лікарського засобу ЗТС та/або TDF. Використовується найвища категорія частоти, зазначена в Короткій характеристиці лікарського засобу ЗТС або TDF.	
† Ця побічна реакція може виникнути як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії. Відсутність цього стану не пов'язана із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.	
<sup>1</sup> безсоння включає: безсоння, початкове безсоння та розлад сну.	
<sup>2</sup> депресія включає: депресію, пригнічений настрій, глибоку депресію та стійкий депресивний розлад.	
<sup>3</sup> тривога включає: тривогу та генералізований тривожний розлад.	
<sup>4</sup> біль у животі включає: біль у животі та біль у верхній частині живота.	
<sup>5</sup> дискомфорт у животі включає: абдомінальний дискомфорт та епігастральний дискомфорт.	
<sup>6</sup> м'який кал включає: м'який кал і змінений стілець.	
<sup>7</sup> розлад моторики шлунково-кишкового тракту включає: порушення моторики шлунково-кишкового тракту та часте випорожнення.	
<sup>8</sup> висип включає: висип, макулярний висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулопапульозний висип, папульозний висип та кропив'янку.	
<sup>9</sup> підвищення аланінамінотрансферази включає: підвищення аланінамінотрансферази та гепатоцелюлярне ураження	

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Синдром відновлення імунної відповіді*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунodefіцитом на момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); однак зареєстрований час до їх появи є більш варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

### Лактоацидоз

Повідомлялося про випадки лактоацидозу при застосуванні тенофовіру дизопроксилу окремо або в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Пацієнти з факторами схильності, наприклад з декомпенованим захворюванням печінки, або пацієнти, які отримують супутні препарати, які, як відомо, спричиняють лактоацидоз, мають підвищений ризик виникнення тяжкого лактоацидозу під час лікування тенофовіру дизопроксилем, включаючи летальні випадки.

### Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) при застосуванні схем лікування, що містять доравірин (див. розділ «Особливості застосування»).

### Діти

Безпеку доравірину як компонента комбінації доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил оцінювали у 45 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів із вірусологічною супресією або пацієнтів віком від 12 до < 18 років, які раніше не отримували лікування, у відкритому дослідженні протягом 48 тижнів (ІМРААСТ 2014) (Протокол 027)). Профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих.

### **Термін придатності.**

30 місяців.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній пляшці. Пляшку зберігати щільно закритою для захисту від вологи. Не видаляти осушувач. Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Несумісність.**

Не застосовно.

### **Упаковка.**

Кожна картонна коробка містить пляшку з поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) із поліпропіленовою кришкою із захистом від відкриття дітьми із силікагелевим осушувачем. 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці. 1 пляшка в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Мерк Шарп і Доум Б.В.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди

Дата останнього перегляду. 07.02.2025

## **КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

### **1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.**

Делстріго, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/300 мг/245 мг.

### **2. Якісний і кількісний склад.**

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг доравірину, 300 мг ламівудину (ЗТС), та 245 мг тенофовіру дизопроксилу у формі тенофовіру дизопроксилу fumarату (TDF).

### Допоміжні речовини з відомим ефектом:

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 8,6 мг лактози (у формі моногідрату).

Для отримання інформації щодо повного переліку допоміжних речовин див. розділ «Допоміжні речовини».

### **3. Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки).

Овальні таблетки жовтого кольору, розміром 21,59 мм x 11,30 мм, з тисненням корпоративного логотипу та «776» на одному боці та гладкі – на іншому.

### **4. Клінічна інформація:**

#### **4.1. Терапевтичні показання.**

Препарат Делстріго призначений для лікування дорослих, інфікованих вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), без доказів резистентності до класу нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), ламівудину або тенофовіру на момент призначення або в анамнезі (див. розділи «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакодинамічні властивості»).

Препарат Делстріго призначений для лікування підлітків віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг, інфікованих ВІЛ-1, без доказів резистентності до класу ННІЗТ, ламівудину або тенофовіру на момент призначення або в анамнезі та які зазнали токсичності, яка перешкоджає використанню інших схем лікування, які не містять тенофовіру дизопроксилу (див. розділи «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакодинамічні властивості»).

#### **4.2. Дози та спосіб застосування.**

Терапію повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

##### Дозування

Рекомендована доза препарату Делстріго становить одну таблетку 100 мг/300 мг/245 мг, перорально, один раз на добу незалежно від прийому їжі.

##### Коригування дози

Якщо препарат Делстріго застосовують одночасно з рифабутиним, дозу доравірину слід збільшити до 100 мг двічі на добу. Це досягається шляхом додавання однієї таблетки доравірину 100 мг (як монопрепарату), яку слід прийняти приблизно через 12 годин після дози препарату Делстріго (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).



Однчасне застосування доравірину з іншими помірними індукторами СYP3A не оцінювалося, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СYP3A (наприклад, дабрафенібом, лесинурадом, бозентаном, тіоридазинном, нафциліном, модафінілом, телотристатом етилом), слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після дози препарату Делстріго (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Пропущена доза

Якщо пацієнт пропустив дозу препарату Делстріго протягом 12 годин після часу звичайного прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше та продовжити нормальний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більш ніж на 12 годин, він не повинен приймати пропущену дозу, а замість цього прийняти наступну дозу в звичайний час. Пацієнт не повинен приймати 2 дози за один раз.

#### Особливі категорії пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Недостатньо даних щодо застосування доравірину, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу пацієнтам старшим 65 років. Немає доказів того, що пацієнтам літнього віку потрібна інша доза, ніж молодшим дорослим пацієнтам (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Рекомендується особлива обережність у цій віковій групі через зміни, пов'язані з віком, наприклад зниження функції нирок (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

##### Порушення функції нирок

Корекція дози препарату Делстріго у пацієнтів із розрахунковим кліренсом креатиніну ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 50$  мл/хв не потрібна.

Терапію препаратом Делстріго не слід розпочинати пацієнтам із розрахунковим кліренсом  $\text{CrCl} < 50$  мл/хв (див. розділи «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакокінетичні властивості»). Застосування препарату Делстріго слід припинити, якщо розрахунковий кліренс креатиніну знижується до  $> 50$  мл/хв (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»). Пацієнти з помірним або тяжким порушенням функції нирок потребують коригування інтервалу між дозами ламівудину та тенофовіру дизопроксилу, чого неможливо досягти за допомогою комбінованої таблетки (див. розділи «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакокінетичні властивості»).

##### Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки корекція дози доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю). Невідомо, чи збільшиться експозиція доравірину у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки. Тому рекомендується з обережністю призначати доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

##### Спосіб застосування

Препарат Делстріго слід приймати перорально один раз на добу незалежно від прийому їжі та ковтати таблетку цілою (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

#### **4.3. Діти.**

Безпека та ефективність препарату Делстріго у дітей віком до 12 років або з масою тіла менше 35 кг не встановлені. Дані відсутні.

#### **4.4. Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Допоміжні речовини».

Однчасне застосування з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту цитохрому P450 СYP3A, протипоказане, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність препарату Делстріго (див. розділи



«Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ці лікарські засоби включають, але не обмежуються, наступними:

- карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн;
- рифампіцин, рифапентин;
- звіробій (*Hypericum perforatum*);
- мітотан;
- ензалутамід;
- лумакафтор.

#### 4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

##### Заміщення ННІЗТ та застосування доравірину

Доравірин не оцінювали у пацієнтів з попередньою вірусологічною неефективністю до будь-якої іншої антиретровірусної терапії. Асоційовані з ННІЗТ мутації, виявлені під час скринінгу, були частиною критеріїв виключення у дослідженнях Фази 2b/3. Гранична точка зниження чутливості, викликаного різними заміщеннями ННІЗТ, яке асоціюється зі зниженням клінічної ефективності, не встановлена (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). Немає достатніх клінічних доказів на підтримку застосування доравірину у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до класу ННІЗТ.

##### Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) / токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) під час постмаркетингового досвіду застосування схем лікування, що містять доравірин (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікування, пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми шкірних реакцій та уважно спостерігати за пацієнтами щодо появи цих реакцій. У випадку виникнення ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити застосування схеми лікування, що містить доравірин та розглянути альтернативне лікування (за необхідності). Необхідно ретельно контролювати клінічний стан та розпочати відповідну терапію. Якщо при застосуванні схеми лікування, що містить доравірин у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як ТЕН, лікування цього пацієнта за схемою, що містить доравірин слід назавжди відмінити.

##### Тяжке гостре загострення гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1 та ВГВ

Всі пацієнти з ВІЛ-1 повинні пройти тест на наявність вірусу гепатиту В (ВГВ) перед початком антиретровірусної терапії.

Повідомлялося про тяжкі загострення гепатиту В (наприклад, декомпенсація печінки та печінкова недостатність) у пацієнтів, які були інфіковані ВІЛ-1 та ВГВ і припинили прийом ламівудину або тенофовіру дизопроксилу, двох компонентів препарату Делстріго. Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-1 та ВГВ повинні перебувати під ретельним клінічним і лабораторним наглядом протягом принаймні кількох місяців після припинення лікування препаратом Делстріго. За необхідності, може бути виправданим початок лікування гепатиту В, особливо у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки або цирозом, оскільки загострення гепатиту після лікування може призвести до печінкової декомпенсації та печінкової недостатності.

##### Виникнення або загострення ниркової недостатності

Повідомлялося про порушення функції нирок, включаючи випадки гострої ниркової недостатності та синдрому Фанконі (пошкодження ниркових каналців із тяжкою гіпофосфатемією), при застосуванні тенофовіру дизопроксилу, компонента препарату Делстріго.

Слід уникати застосування препарату Делстріго при одночасному або нещодавньому застосуванні нефротоксичних лікарських засобів (наприклад, високих доз або кількох нестероїдних протизапальних лікарських засобів [НПЗП]) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності після початку застосування НПЗП у високих дозах або кількох НПЗП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із факторами ризику ниркової дисфункції, які були стабільними при застосуванні тенофовіру дизопроксилу. Деякі



пацієнти потребували госпіталізації та замісної ниркової терапії. За потреби слід розглянути альтернативи НПЗП у пацієнтів із ризиком розвитку ниркової дисфункції.

Постійний або посилюючий біль у кістках, біль у кінцівках, переломи та/або м'язовий біль або слабкість можуть бути проявами проксимальної ниркової тубулопатії та вимагати оцінки функції нирок у пацієнтів з групи ризику.

Рекомендується оцінювати розрахунковий CrCl у всіх пацієнтів перед початком терапії та, якщо це клінічно доречно, під час терапії препаратом Делстріго. Пацієнтам із ризиком розвитку ниркової дисфункції, включаючи пацієнтів, у яких раніше спостерігалися порушення функції нирок під час прийому адефовіру дипівоксилу, рекомендується перед початком застосування препарату Делстріго оцінювати розрахунковий CrCl, фосфор у сироватці крові, глюкозу в сечі та білок у сечі, а також проводити частіший моніторинг функції нирок відповідно до стану здоров'я пацієнта під час терапії препаратом Делстріго.

Ламівудин і тенофовіру дизопроксил переважно виводяться нирками. Застосування препарату Делстріго слід припинити, якщо розрахунковий CrCl знижується до  $> 50$  мл/хв, оскільки коригування інтервалу між дозами, необхідного для ламівудину та тенофовіру дизопроксилу, неможливо досягти за допомогою комбінованого препарату з фіксованою дозою (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

#### Втрата кісткової тканини та зниження мінеральної щільності кісткової тканини

##### *Мінеральна щільність кісткової тканини*

У клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, застосування тенофовіру дизопроксилу було пов'язано з дещо більшим зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і підвищенням біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини, що вказує на збільшення обміну кісткової тканини відносно препаратів порівняння. Рівні паратиреоїдного гормону в сироватці крові та рівні вітаміну D 1,25 також були вищими у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил. В інших дослідженнях (проспективних і перехресних) найбільш виражене зниження МЩКТ спостерігалось у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил як частину схеми лікування, що містила посилений інгібітор протеази.

Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією.

Вплив змін МЩКТ та біохімічних маркерів, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу, на довгострокове здоров'я кісток і майбутній ризик переломів – невідомий. Слід розглянути проведення оцінки стану МЩКТ у дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 з патологічними переломами кісток або іншими факторами ризику остеопорозу чи втратою кісткової маси в анамнезі. Хоча ефект від прийому добавок кальцію та вітаміну D не вивчався, вони можуть бути корисними для всіх пацієнтів. При підозрі на аномалії кісток необхідно отримати відповідну консультацію.

##### *Зниження мінеральної щільності кісткової тканини*

У зв'язку із застосуванням тенофовіру дизопроксилу повідомлялося про випадки остеомалії, пов'язаної з проксимальною нирковою тубулопатією, що проявляється болем у кістках або кінцівках і може сприяти переломам. У випадках проксимальної ниркової тубулопатії також повідомлялося про артралгії та м'язовий біль або слабкість. Гіпофосфатемію та остеомалію, вторинну до проксимальної ниркової тубулопатії, слід враховувати у пацієнтів із ризиком ниркової дисфункції, які мають стійкі симптоми або такі, що погіршуються з боку кісток або м'язів під час прийому препаратів, що містять тенофовіру дизопроксил (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

#### Одночасне застосування з іншими протівірусними засобами

Доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не можна застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або з лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксил, або тенофовіру алафенамід, або з адефовіру дипівоксилу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінацію доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не слід застосовувати з доравірином, окрім випадків, коли потрібна корекція дози (наприклад, з рифабутиним) (див. розділи «Дози та спосіб застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).



### Застосування з індукторами СУРЗА

Слід з обережністю призначати доравірин з лікарськими засобами, які можуть зменшувати експозицію доравірину (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Синдром відновлення імунної відповіді

Повідомлялося про синдром відновлення імунної відповіді у пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію. Під час початкової фази комбінованої антиретровірусної терапії у пацієнтів, імунна система яких відповідає на лікування, може розвинути запальна реакція на мляво перебігаючі або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* [PCP] або туберкульоз), що може вимагати подальшого обстеження і лікування.

Також повідомлялося про виникнення аутоімунних захворювань (таких як хвороба Грейвса, аутоімунний гепатит, поліміозит і синдром Гієна – Барре) на фоні відновлення імунної відповіді; однак час до появи симптомів більш варіабельний і може настати через багато місяців після початку лікування.

### Лактоза

Препарат Делстріго містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

### **4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Препарат Делстріго – це повна схема лікування інфекції ВІЛ-1, тому препарат Делстріго не слід застосовувати з іншими антиретровірусними лікарськими засобами. Інформація про потенційну взаємодію лікарського засобу з іншими антиретровірусними препаратами не надається. Усі дослідження лікарських взаємодій проводилися лише за участю дорослих.

Препарат Делстріго містить доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксил, тому будь-які взаємодії, ідентифіковані окремо для діючих речовин, стосуються препарату Делстріго і представлені в таблиці 1.

### Вплив інших лікарських засобів на доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксил

#### Доравірин

Доравірин переважно метаболізується СУРЗА, і очікується, що лікарські засоби, які індують або пригнічують СУРЗА, впливатимуть на кліренс доравірину (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які є потужними індукторами ферменту СУРЗА, оскільки очікується значне зниження концентрації доравірину в плазмі крові, що може знизити ефективність доравірину/ламівудин/тенофовіру дизопроксилу (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакокінетичні властивості»).

Одночасне застосування з помірним індуктором СУРЗА рифабутиним знижувало концентрацію доравірину (див. таблицю 1). При одночасному застосуванні препарату Делстріго з рифабутиним слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після дози доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

Одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з іншими помірними індукторами СУРЗА не оцінювали, але очікується зниження концентрації доравірину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування з іншими помірними індукторами СУРЗА (наприклад, дабрафенібом, лесинурадом, бозентаном, тіоридазиним, нафциліном, модафінілом, телотристаном етилом), слід приймати дозу доравірину 100 мг один раз на добу приблизно через 12 годин після застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

Одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу та лікарських засобів, які є інгібіторами СУРЗА, може призвести до підвищення концентрації доравірину в плазмі крові. Однак корекція дози не потрібна при одночасному застосуванні доравірину з інгібіторами СУРЗА.



### Ламівудин

Оскільки ламівудин переважно виводиться нирками шляхом поєднання клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»), одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, які знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію, може підвищити сироваткові концентрації ламівудину.

### Тенофовіру дизопроксил

Оскільки тенофовір переважно виводиться нирками шляхом поєднання клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»), одночасне застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, які знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію через OAT1, OAT3 або MRP4, може підвищити сироваткові концентрації тенофовіру.

Оскільки тенофовіру дизопроксил є компонентом комбінації доравірин/ламівудин/тенофовір дизопроксил, слід уникати його одночасного або нещодавнього застосування з нефротоксичними лікарськими засобами. Деякі приклади включають, але не обмежуються наступними лікарськими засобами: ацикловір, цидофовір, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір, аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин) і НПЗП у високих дозах або застосування кількох НПЗП (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

### Вплив доравірину, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу на інші лікарські засоби

#### Доравірин

Малоймовірно, що доравірин у дозі 100 мг один раз на добу матиме клінічно значущий вплив на концентрації лікарських засобів у плазмі крові, абсорбція та/або елімінація яких залежить від транспортних білків або які метаболізуються ферментами CYP.

Однак, одночасне застосування доравірину та чутливого субстрату CYP3A мідазоламу призводило до зниження експозиції мідазоламу на 18 %, що свідчить про те, що доравірин може бути слабким індуктором CYP3A. Тому слід з обережністю застосовувати доравірин з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами CYP3A та які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад, такролімус і сиролімус).

#### Ламівудин

Ламівудин не пригнічує та не індукує ферменти CYP.

#### Тенофовір

Згідно результатів експериментів *in vitro* та враховуючи відомий шлях виведення тенофовіру, потенціал опосередкованої CYP взаємодії тенофовіру з іншими лікарськими засобами є низьким.

### Таблиця взаємодій

У таблиці 1 наведені встановлені та інші потенційні взаємодії лікарських засобів з окремими компонентами препарату Делстріго, але вони не є вичерпними (збільшення позначено як ↑, зниження позначено як ↓, а відсутність змін позначено як ↔). Щодо потенційних взаємодій лікарського засобу з тенофовіру дизопроксилу або ламівудином див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетичні властивості».

Таблиця 1

### Взаємодія окремих компонентів препарату Делстріго з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилу
Засоби, які знижують кислотність		
антацид (пероральна суспензія гідроксиду алюмінію та магнію) (20 мл ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74, 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94, 1,12)	Корекція дози не потрібна.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
пантопразол (40 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↓ доравірин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76, 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77, 0,92)	Корекція дози не потрібна.
омепразол	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↔ доравірин	Корекція дози не потрібна.
<b>Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту</b>		
лізиноприл	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↔ лізиноприл	Корекція дози не потрібна.
<b>Антиандрогени</b>		
ензалутамід	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
<b>Антибіотики</b>		
нафцилін	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом
<b>Протисудомні засоби</b>		
карбамазепін окскарбазепін фенобарбітал фенітоїн	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Одночасне застосування протипоказано.
<b>Протидіабетичні засоби</b>		
метформін (1000 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ метформін AUC 0,94 (0,88, 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86, 1,03)	Корекція дози не потрібна.
канагліфлозин ліраглутид ситагліптин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.  Очікується: ↔ канагліфлозин ↔ ліраглутид ↔ ситагліптин	Корекція дози не потрібна.
<b>Протидіарейні засоби</b>		
телотристан етил	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксиллу.
<b>Протиподагричні та урикозуричні засоби</b>		
лесинурад	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксиллу.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
<b>Антимікобактеріальні засоби</b>		
<p>Одноразова доза рифампіцину (600 мг ОД, доравірин 100 мг ОД)</p> <p>Багаторазова доза рифампіцину (600 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)</p>	<p>↔ доравірин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C<sub>max</sub> 1,40 (1,21, 1,63) C<sub>24</sub> 0,90 (0,80, 1,01)</p> <p>↓ доравірин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C<sub>max</sub> 0,43 (0,35, 0,52) C<sub>24</sub> 0,03 (0,02, 0,04) (Індукція СYP3A)</p>	<p>Одночасне застосування протипоказано.</p>
<p>рифапентин</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)</p>	<p>Одночасне застосування протипоказано.</p>
<p>рифабутин (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)</p>	<p>↓ доравірин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C<sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,15) C<sub>24</sub> 0,32 (0,28, 0,35) (Індукція СYP3A)</p>	<p>Якщо доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксилем застосовується одночасно з рифабутином, слід приймати дозу 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.</p>
<b>Протипухлинні засоби</b>		
<p>мітотан</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція СYP3A)</p>	<p>Одночасне застосування протипоказано.</p>



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
<b>Антипсихотичні засоби</b>		
тіоридазин	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)</p>	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
<b>Азольні протигрибкові засоби</b>		
кетоконазол (400 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	<p>↑ доравірин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C<sub>max</sub> 1,25 (1,05, 1,49) C<sub>24</sub> 2,75 (2,54, 2,98) (Інгібування CYP3A)</p>	Корекція дози не потрібна.
флуконазол ітраконазол посаконазол вориконазол	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A4)</p>	Корекція дози не потрібна.
<b>Блокатори кальцієвих каналів</b>		
дилтіазем верапаміл	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↑ доравірин (Інгібування CYP3A)</p>	Корекція дози не потрібна.
<b>Лікування муковісцидозу</b>		
лумакафтор	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)</p>	Одночасне застосування протипоказано.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
<b>Антагоністи рецепторів ендотеліну</b>		
бозентан	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)</p>	<p>Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.</p>
<b>Противірусні засоби для лікування гепатиту С</b>		
елбасвір + гразопревір (50 мг елбасвіру 1 р/д + 200 мг гразопревіру 1 р/д, доравірин 100 мг 1 р/д)	<p>↑ доравірин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C<sub>max</sub> 1,41 (1,25, 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45, 1,79) (Інгібування CYP3A)</p> <p>↔ елбасвір AUC 0,96 (0,90, 1,02) C<sub>max</sub> 0,96 (0,91, 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89, 1,04)</p> <p>↔ гразопревір AUC 1,07 (0,94, 1,23) C<sub>max</sub> 1,22 (1,01, 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83, 0,96)</p>	Корекція дози не потрібна.
ледіпасвір + софосбувір (90 мг ледіпасвіру ОД + 400 мг софосбувіру ОД, доравірин 100 мг ОД)	<p>↑ доравірин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97, 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13, 1,36)</p> <p>↔ ледіпасвір AUC 0,92 (0,80, 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80, 1,02)</p> <p>↔ софосбувір AUC 1,04 (0,91, 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79, 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97, 1,09)</p> <p>Очікується: ↑ тенофовір</p>	<p>Пацієнти, які отримують доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил одночасно з ледіпасвіром/софосбувіром, повинні перебувати під наглядом лікаря щодо побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.</p>



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил
софосбувір/велпатасвір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин ↑ тенофовір</p>	<p>Пацієнти, які отримують доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил одночасно з софосбувіром/велпатасвіром, повинні перебувати під наглядом лікаря щодо побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.</p>
софосбувір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин</p>	Корекція дози не потрібна.
даклатасвір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин</p>	Корекція дози не потрібна.
омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір +/- ритонавір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↑ доравірин (Інгібування СУРЗА через ритонавір)</p>	Корекція дози не потрібна.
дасабувір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксил не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин</p>	Корекція дози не потрібна.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
глекапревір, пібрентасвір	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується:  ↑ доравірин  (інгібування СУРЗА)</p>	Корекція дози не потрібна.
рибавірин	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується:  ↔ доравірин</p>	Корекція дози не потрібна.
<b>Трав'яні добавки</b>		
звіробій ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується:  ↓ доравірин  (Індукція СУРЗА)</p>	Одночасне застосування протипоказано.
<b>Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції</b>		
тенофовіру дизопроксил (300 мг 1 р/д, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64, 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78, 1,12)	Корекція дози не потрібна.
ламівудин + тенофовіру дизопроксил (300 мг ламівудину ОД + 245 мг тенофовіру дизопроксилу ОД, доравірин 100 мг ОД)	↔ доравірин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламівудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовір AUC 1,11 (0,97, 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96, 1,42)	Корекція дози не потрібна.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
<b>Імуносупресанти</b>		
такролімус сиролімус	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ доравірин ↓ такролімус, сиролімус (Індукція CYP3A)</p>	Слід контролювати концентрацію такролімусу та сиролімусу в крові, оскільки може бути необхідним коригування дози цих препаратів.
<b>Інгібітори кінази</b>		
дабрафеніб	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)</p>	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
<b>Інші</b>		
розчин сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламівудин	<p>Разова доза ламівудину пероральний розчин 300 мг</p> <p>ламівудин AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C<sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %; 55 %</p>	По можливості уникайте постійного одночасного застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу з лікарськими засобами, що містять сорбіт або інші поліспирти осмотичної дії (наприклад, ксиліт, маніт, лактит, мальтит). Необхідний частіший моніторинг вірусного навантаження на ВІЛ-1, коли постійного одночасного застосування не уникнути.



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом
<b>Опіюїдні анальгетики</b>		
<p>метадон (20 – 200 мг 1 р/д індивідуальна доза, доравірин 100 мг 1 р/д)</p>	<p>↓ доравірин AUC 0,74 (0,61, 0,90) C<sub>max</sub> 0,76 (0,63, 0,91) C<sub>24</sub> 0,80 (0,63, 1,03)</p> <p>↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90, 1,01) C<sub>max</sub> 0,98 (0,93, 1,03) C<sub>24</sub> 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>↔ S-метадон AUC 0,98 (0,90, 1,06) C<sub>max</sub> 0,97 (0,91, 1,04) C<sub>24</sub> 0,97 (0,86, 1,10)</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<p>бупренорфін налоксон</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ бупренорфін ↔ налоксон</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<b>Оральні контрацептиви</b>		
<p>0,03 мг етинілестріадіолу/0,15 мг левоноргестрелу ОД, доравірин 100 мг 1 р/д</p>	<p>↔ етинілестріадіол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C<sub>max</sub> 0,83 (0,80, 0,87)</p> <p>↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C<sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<p>норгестимат/етинілестріадіол</p>	<p>Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксиллом не вивчалась.</p> <p>Очікується: ↔ норгестимат/етинілестріадіол</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>



Лікарський засіб за терапевтичною сферою	Вплив на концентрацію лікарських засобів середнє геометричне співвідношення (90 % ДІ)*	Рекомендації щодо одночасного застосування з доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем
<b>Психостимулятори</b>		
модафініл	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↓ доравірин (Індукція CYP3A)	Слід уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід приймати 100 мг доравірину на добу приблизно через 12 годин після прийому доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу.
<b>Заспокійливі/снодійні</b>		
мідазолам (2 мг ОД, доравірин 120 мг 1 р/д)	↓ мідазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81, 1,28)	Корекція дози не потрібна.
<b>Статини</b>		
аторвастатин (20 мг ОД, доравірин 100 мг 1 р/д)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52, 0,85)	Корекція дози не потрібна.
розувастатин симвастатин	Взаємодія з доравірином або доравірином/ламівудином/тенофовіру дизопроксилем не вивчалась.  Очікується: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Корекція дози не потрібна.
↑ = підвищення, ↓ = зниження, ↔ = без змін ДІ = довірчий інтервал; ОД = одноразова доза; 1 р/д = один раз на добу; 2 р/д = два рази на добу *AUC <sub>0-∞</sub> для одноразової дози, AUC <sub>0-24</sub> для прийому один раз на добу.		

#### 4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.

##### Вагітність

Дані щодо застосування доравірину вагітним жінкам відсутні або обмежені. Велика кількість даних, отриманих у вагітних жінок (більше ніж 3 000 результатів після застосування у першому триместрі), які приймали окремий активний компонент ламівудин в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, вказує на відсутність порушень розвитку плоду. Помірна кількість даних щодо вагітних жінок (від 300 до 1 000 результатів вагітності) вказує на відсутність вад розвитку або фетальної/неонатальної токсичності, пов'язаної з тенофовіру дизопроксилем.

##### *Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності*

Реєстр антиретровірусної терапії під час вагітності було створено для моніторингу наслідків для матері та плода у пацієнок, які під час вагітності отримували антиретровірусні препарати. Лікарів закликають реєструвати пацієнтів у цьому реєстрі.

Дослідження доравірину на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Дослідження тенофовіру дизопроксилу на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).



Дані досліджень ламівудину показали підвищення ранньої летальності ембріонів у кролів, але не у щурів (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Встановлено трансплацентарну проникність ламівудину в організмі людини. Ламівудин може пригнічувати реплікацію клітинної ДНК (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Клінічна значущість цих результатів невідома.

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування препарату Делстріго під час вагітності.

#### Грудне вигодовування

Невідомо, чи виводиться доравірин з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показали, що доравірин проникає у грудне молоко (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Ламівудин був виявлений у новонароджених/немовлят у матерів, які отримували лікування. За даними досліджень більш ніж 200 пар матерів та немовлят, які отримували лікування від ВІЛ-інфекції, концентрації ламівудину у сироватці крові немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, є дуже низькими (< 4 % від концентрацій у сироватці крові матерів) та прогресивно знижуються до рівнів, що не визначаються, коли немовля досягає 24 тижнів від народження. Немає даних щодо безпеки застосування ламівудину для дітей віком до 3 місяців.

Тенофовір проникає у грудне молоко. Недостатньо інформації про вплив тенофовіру на новонароджених/немовлят.

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується не годувати грудьми, щоб запобігти передачі ВІЛ немовлятам.

#### Фертильність

Відсутні дані про вплив препарату Делстріго на фертильність людини. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив доравірину, ламівудину або тенофовіру дизопроксилу на фертильність при рівнях експозиції, вищих за експозицію у людей у рекомендованій клінічній дозі (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

#### **4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.**

Препарат Делстріго має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів слід проінформувати про випадки втоми, запаморочення та сонливості під час лікування препаратом Делстріго (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

#### **4.9. Побічні реакції.**

##### Резюме профілю безпеки

У клінічних дослідженнях фази 3 при застосуванні доравірину з 2 нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були нудота (4 %) і головний біль (3 %).

##### Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, що виникали після застосування доравірину з 2 НІЗТ під час проведення клінічних досліджень фази 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT та DRIVE AHEAD) та з досвіду постмаркетингового застосування, наведені нижче за класами систем органів і частотою. У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ) або невідомо (не можна встановити за наявними даними).

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу, у вигляді таблиці

Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Рідко	висип пустульозний



<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
<b>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</b>	
Нечасто	нейтропенія*, анемія*, тромбоцитопенія*
Дуже рідко	істинна еритроцитарна аплазія*
<b>Порушення метаболізму</b>	
Нечасто	гіпофосфатемія, гіпокаліємія*
Рідко	гіпомагніємія, лактоацидоз*
<b>Психіатричні порушення</b>	
Часто	патологічні сновидіння, безсоння <sup>1</sup>
Нечасто	нічні кошмари, депресія <sup>2</sup> , тривога <sup>3</sup> , дратівливість, сплутаність свідомості, суїцидальні думки
Рідко	агресія, галюцинації, розлад адаптації, зміни настрою, сомнамбулізм
<b>Порушення з боку нервової системи</b>	
Часто	головний біль, запаморочення, сонливість
Нечасто	порушення уваги, погіршення пам'яті, парестезії, гіпертонус, погана якість сну
Дуже рідко	периферична нейропатія (або парестезія)*
<b>Судинні розлади</b>	
Нечасто	гіпертонія
<b>Розлади з боку органів дихальної системи, грудної клітки та середостіння</b>	
Часто	кашель*, симптоми застуди*
Рідко	задишка, гіпертрофія мигдалин
<b>Порушення функції шлунково-кишкового тракту</b>	
Часто	нудота, діарея, біль у животі <sup>4</sup> , блювання, метеоризм
Нечасто	запор, дискомфорт у животі <sup>5</sup> , здуття живота, диспепсія, м'який кал <sup>6</sup> , порушення моторики шлунково-кишкового тракту <sup>7</sup> , панкреатит*
Рідко	тенезми прямої кишки
<b>Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів</b>	
Рідко	стеатоз печінки*, гепатит*
<b>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>	
Часто	алопеція*, висип <sup>8</sup>
Нечасто	свербіж
Рідко	алергічний дерматит, розацеа, ангіоневротичний набряк*
Невідомо	токсичний епідермальний некроліз
<b>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>	
Часто	м'язові розлади*
Нечасто	міалгія, артралгія, рабдоміоліз* <sup>†</sup> , м'язова слабкість* <sup>†</sup>
Рідко	кістково-м'язовий біль, остеомаляція (проявляється болем у кістках і нечасто сприяє переломам)*, міопатія*
<b>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</b>	
Нечасто	підвищення креатиніну*, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі)*



Частота	Побічні реакції
Рідко	гостре ураження нирок, порушення функції нирок, уrolітіаз, нефролітіаз, гостра ниркова недостатність*, ниркова недостатність*, гострий тубулярний некроз*, нефрит (включаючи гострий інтерстиціальний)*, нефрогенний нецукровий діабет*
<b>Загальні розлади та реакції у місці застосування</b>	
Часто	втома, гарячка*
Нечасто	астенія, нездужання
Рідко	біль у грудях, озноб, біль, спрага
<b>Лабораторні дослідження</b>	
Часто	підвищення аланінамінотрансферази <sup>9</sup>
Нечасто	підвищення аспаратамінотрансферази, підвищення ліпази, підвищення амілази, зниження гемоглобіну
Рідко	підвищення креатинфосфокінази крові
<p>* Цю побічну реакцію не було визначено як побічну реакцію, пов'язану з доравірином у Фазі 3 клінічних досліджень (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), але включено до цієї таблиці як побічну реакцію на основі Короткої характеристики лікарського засобу ЗТС та/або TDF. Використовується найвища категорія частоти, зазначена в Короткій характеристиці лікарського засобу ЗТС або TDF.</p> <p>† Ця побічна реакція може виникнути як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії. Відсутність цього стану не пов'язана із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.</p> <p><sup>1</sup> безсоння включає: безсоння, початкове безсоння та розлад сну.</p> <p><sup>2</sup> депресія включає: депресію, пригнічений настрій, глибоку депресію та стійкий депресивний розлад.</p> <p><sup>3</sup> тривога включає: тривогу та генералізований тривожний розлад.</p> <p><sup>4</sup> біль у животі включає: біль у животі та біль у верхній частині живота.</p> <p><sup>5</sup> дискомфорт у животі включає: абдомінальний дискомфорт та епігастральний дискомфорт.</p> <p><sup>6</sup> м'який кал включає: м'який кал і змінений стілець.</p> <p><sup>7</sup> розлад моторики шлунково-кишкового тракту включає: порушення моторики шлунково-кишкового тракту та часте випорожнення.</p> <p><sup>8</sup> висип включає: висип, макулярний висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулопапульозний висип, папульозний висип та кропив'янку.</p> <p><sup>9</sup> підвищення аланінамінотрансферази включає: підвищення аланінамінотрансферази та гепатоцелюлярне ураження</p>	

### Опис окремих побічних реакцій

#### Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); однак зареєстрований час до їх появи є більш варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

#### Лактоацидоз

Повідомлялося про випадки лактоацидозу при застосуванні тенофовіру дизопроксилу окремо або в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Пацієнти з факторами схильності, наприклад з декомпенсованим захворюванням печінки, або пацієнти, які отримують супутні препарати, які, як відомо, спричиняють лактоацидоз, мають підвищений ризик виникнення тяжкого лактоацидозу під час лікування тенофовіру дизопроксилем, включаючи летальні випадки.



### *Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)*

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), при застосуванні схем лікування, що містять доравірин (див. розділ «*Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні*»).

### Діти

Безпеку доравірину як компонента комбінації доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил оцінювали у 45 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів із вірусологічною супресією або пацієнтів віком від 12 до < 18 років, які раніше не отримували лікування, у відкритому дослідженні протягом 48 тижнів (ІМРААСТ 2014) (Протокол 027)). Профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих.

### Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

## **4.10. Передозування.**

### Доравірин

Відсутня інформація про можливі гострі симптоми та ознаки передозування доравірину.

### Ламівудин

Оскільки незначна кількість ламівудину виводиться за допомогою (4-годинного) гемодіалізу, постійного амбулаторного перитонеального діалізу та автоматичного перитонеального діалізу, невідомо, чи постійний гемодіаліз забезпечить клінічну користь у випадку передозування ламівудину.

### Тенофовіру дизопроксил

Тенофовіру дизопроксил ефективно виводиться шляхом гемодіалізу з коефіцієнтом екстракції приблизно 54 %. Після одноразової дози тенофовіру дизопроксилу 245 мг за допомогою 4-годинного сеансу гемодіалізу виводиться приблизно 10 % введеної дози тенофовіру.

## **5. Фармакологічні властивості.**

**Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби для системного застосування.

**Код АТХ:** J05AR24.

### **5.1. Фармакодинамічні властивості.**

#### Механізм дії

##### Доравірин

Доравірин є піридиновим ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1 і пригнічує реплікацію ВІЛ-1 шляхом неконкурентного інгібування зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1. Доравірин не пригнічує клітинні ДНК-полімерази людини  $\alpha$ ,  $\beta$  і мітохондріальну ДНК-полімеразу  $\gamma$ .

##### Ламівудин

Ламівудин є аналогом нуклеозидів. Внутрішньоклітинно ламівудин фосфорилується в активний 5'-трифосфат метаболіт – ламівудинтрифосфат (ЗТС-ТР). Основний спосіб дії ЗТС-ТР – інгібування ЗТ за допомогою обриву ланцюга ДНК після введення нуклеотидного аналога.

##### Тенофовіру дизопроксил

Тенофовіру дизопроксил – нециклічний фосфонатний нуклеозид діефір, аналог аденозин монофосфату. Тенофовіру дизопроксилу фумарат для перетворення в тенофовір потребує попереднього гідролізу діефіру та подальшого фосфорилування клітинними ферментами до утворення тенофовіру дифосфату. Тенофовір дифосфат пригнічує активність ЗТ ВІЛ-1, конкуруючи з натуральним субстратом деоксиаденозин-5'-трифосфатом і після злиття з ДНК перериває її



ланцюжок. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором  $\alpha$ -,  $\beta$ -полімерази ДНК ссавців та мітохондріальної  $\gamma$ -полімерази ДНК.

#### Противірусна активність у культурі клітин

##### *Доравірин*

Доравірин продемонстрував значення  $EC_{50}$   $12,0 \pm 4,4$  нМ проти лабораторних штамів ВІЛ-1 дикого типу при тестуванні в присутності 100 % сироватки здорової людини, з використанням клітин репортерів MT4-GFP. Доравірин продемонстрував противірусну активність проти широкої групи первинних ізолятів ВІЛ-1 (А, А1, АЕ, АГ, В, ВF, С, D, G, H) зі значеннями  $EC_{50}$  в діапазоні від 1,2 нМ до 10,0 нМ. Противірусна активність доравірину не була антагоністичною при поєднанні з ламівудином і тенофовіру дизопроксилем.

##### *Ламівудин*

Противірусну активність ламівудину щодо ВІЛ-1 оцінювали у ряді клітинних ліній, включаючи моноцити та мононуклеари периферичної крові (PBMC), використовуючи стандартні аналізи чутливості. Значення  $EC_{50}$  знаходилися в діапазоні від 0,003 до 15 мкМ (1 мкМ = 0,23 мікрограм/мл). Медіана значення  $EC_{50}$  ламівудину становила 60 нМ (діапазон: від 20 до 70 нМ), 35 нМ (діапазон: від 30 до 40 нМ), 30 нМ (діапазон: від 20 до 90 нМ), 20 нМ (діапазон: від 3 до 40 нМ), 30 нМ (діапазон: від 1 до 60 нМ), 30 нМ (діапазон: від 20 до 70 нМ), 30 нМ (діапазон: від 3 до 70 нМ) та 30 нМ (діапазон: від 20 до 90 нМ) проти підтипів ВІЛ-1 А-Г та О (n = 3, за винятком n = 2 для підтипу В) відповідно. Рибавірин (50 мкМ), що використовується при лікуванні хронічної інфекції вірусу ВГС, знижував анти-ВІЛ-1-активність ламівудину в 3,5 рази в MT-4 клітинах.

##### *Тенофовіру дизопроксил*

Противірусну активність тенофовіру щодо лабораторних та клінічних ізолятів ВІЛ-1 оцінювали на Т-лімфобластодібних клітинних лініях, первинних моноцитарних/макрофагальних клітинах та лімфоцитах периферичної крові. Значення  $EC_{50}$  для тенофовіру знаходилися в межах 0,04–8,5 мкМ. Тенофовір проявляв антивірусну активність у культурі клітин проти вірусів ВІЛ-1 підтипів А, В, С, D, E, F, G та О (значення  $EC_{50}$  були в діапазоні 0,5–2,2 мкМ).

#### Резистентність

##### *У культурі клітин*

##### *Доравірин*

Резистентні до доравірину штами були відібрані в культурі клітин, починаючи з ВІЛ-1 дикого типу різного походження та підтипів, а також резистентного до ННІЗТ ВІЛ-1. Спостережувані амінокислотні заміщення у ЗТ, що виникли, включали: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L і Y318F. Заміщення V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L і Y318F призвели до зниження чутливості до доравірину від 3,4 до 70 разів. Y318F у поєднанні з V106A, V106M, V108I або F227C спричинив більше зниження чутливості до доравірину, ніж Y318F окремо, що призвело до 10-кратного зниження чутливості до доравірину. Поширені резистентні до ННІЗТ мутації (K103N, Y181C) не відбирали в дослідженні *in vitro*. V106A (із зміною приблизно в 19 разів) з'явився як початкове заміщення у віруса підтипу В, а V106A або M – у віруса підтипів А та С. Згодом на додаток до заміщення V106 з'явилися F227(L/C/V) або L234I (подвійна мутація, що дає зміну у > 100 разів).

##### *Ламівудин*

У культурі клітин та у пацієнтів, які отримували лікування ламівудином, були відібрані стійкі до ламівудину варіанти ВІЛ-1. Генотипний аналіз показав, що резистентність була обумовлена специфічною амінокислотною заміною ЗТ ВІЛ-1 у кодоні 184, при якій замінюється метіонін на валін або ізолейцин (M184V/I).

##### *Тенофовіру дизопроксил*

Ізоляти ВІЛ-1, відібрані за допомогою тенофовіру, експресували заміну K65R у ЗТ ВІЛ-1, для них було показано 2–4 кратне зниження чутливості до тенофовіру. Крім того, заміщення K70E у ЗТ ВІЛ-1, відібрані за допомогою тенофовіру, призводили до незначного зниження чутливості до абакавіру, емтрицитабіну, ламівудину і тенофовіру.



У клінічних дослідженнях

Дорослі суб'єкти, які раніше не отримували лікування

Доравірин

Дослідження Фази 3, DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD, проводилися за участю пацієнтів, які раніше не отримували лікування (n = 747), де наступні заміщення ННІЗТ були частиною критеріїв виключення: 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.

Резистентність de novo, наведена нижче, спостерігалася в підгрупі аналізу резистентності (суб'єкти з РНК ВІЛ-1 понад 400 копій/мл при вірусологічній неефективності або ранньому припиненні дослідження та з даними про резистентність).

Таблиця 3

Розвиток резистентності до 96 тижня у визначеній протоколом популяції вірусологічної неефективності + популяції раннього припинення

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + НІЗТ* (383)	DRV + r + НІЗТ* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Успішний генотип, n	15	18	32	33
Генотипова резистентність до				
DOR або контроль (DRV або EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Основні НІЗТ	2**	0	6	5
тільки M184I/V	2	0	4	4
тільки K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
* НІЗТ в групі DOR: FTC/TDF (333) або ABC/3TC (50); НІЗТ в групі DRV+r: FTC/TDF (335) або ABC/3TC (48)				
** Суб'єкти отримували FTC/TDF				
ABC = абакавір; FTC = емтрицитабін; DRV = дарунавір; r = ритонавір				

Заміщення резистентності у ЗТ, які виникли і пов'язані з доравірином, включали одну або декілька з наступних заміщень: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R та Y318Y/F.

Дорослі суб'єкти з вірусологічною супресією

У дослідження DRIVE-SHIFT включали пацієнтів з вірусологічною супресією (N = 670) та відсутнім неефективним лікуванням в анамнезі (див. розділ «Клінічний досвід»). Задokumentована відсутність генотипової резистентності (до початку першої терапії) до доравірину, ламівудину та тенофовіру була частиною критеріїв включення для пацієнтів, які перейшли зі схем на основі ІІ або ІІІ. Виключними заміщеннями ННІЗТ були заміщення, перелічені вище (DRIVE-FORWARD та DRIVE-AHEAD), за винятком заміщень у ЗТ K103N, G190A та Y181C (прийнятні в DRIVE-SHIFT). Для пацієнтів, які перейшли зі схеми на основі ННІЗТ, документування генотипування резистентності до препаратів не потрібне.

У клінічному дослідженні DRIVE-SHIFT у жодного суб'єкта не розвинулася генотипова чи фенотипова резистентність до DOR (доравірину), ЗТС (ламівудину) або TDF (тенофовіру дизопроксилу) протягом перших 48 тижнів (негайний перехід, N = 447) або 24 тижнів (відкладений перехід, N = 209) лікування препаратом Делстріго. У одного суб'єкта розвинулася мутація ЗТ M184M/I та фенотипова резистентність до ЗТС і FTC під час лікування за базовою схемою. Жоден із 24 суб'єктів (11 у групі негайного переходу, 13 у групі відкладеного переходу) з базовими мутаціями ННІЗТ (ЗТ K103N, G190A або Y181C) не зазнав вірусологічної неефективності до 48-го тижня або до моменту припинення лікування.



### *Діти*

У клінічному дослідженні ІМРААСТ 2014 (Протокол 027) жоден суб'єкт з вірусологічною супресією на момент включення не відповідав критеріям аналізу резистентності. Одного суб'єкта, який раніше не отримував лікування та який відповідав визначеним протоколом критеріям вірусологічної неефективності (визначеним як результати 2 послідовних тестів на РНК ВІЛ-1 у плазмі крові  $\geq 200$  копій/мл на 24-му тижні або пізніше) оцінювали на розвиток резистентності; генотипової чи фенотипової резистентності до доравірину, ламівудину або тенофовіру виявлено не було.

### Перехресна резистентність

Не було продемонстровано значної перехресної резистентності між резистентними до доравірину варіантами ВІЛ-1 та ламівудином/емтрицитабіном або тенофовіром або між резистентними до ламівудину чи тенофовіру варіантами та доравірином.

### *Доравірин*

Доравірин оцінювали у обмеженої кількості пацієнтів із резистентністю до ННІЗТ (K103N n = 7, G190A n = 1); усі пацієнти мали супресію до < 40 копій/мл на 48-му тижні. Граничну точку для зниження чутливості в результаті різних заміщень ННІЗТ, яке пов'язане зі зниженням клінічної ефективності, не встановлено.

Лабораторні штами ВІЛ-1, що містять поширені мутації K103N, Y181C або заміщення K103N/Y181C у ЗТ, асоційовані з ННІЗТ, демонструють менш ніж 3-кратне зниження чутливості до доравірину порівняно з вірусом дикого типу при оцінці за наявності 100 % сироватки здорової людини. У дослідженнях *in vitro* доравірин був здатний пригнічувати такі заміщення, пов'язані з ННІЗТ, як K103N, Y181C і G190A в клінічно значущих концентраціях.

Панель із 96 різноманітних клінічних ізолятів, що містять мутації, пов'язані з ННІЗТ, оцінювали на чутливість до доравірину при наявності 10 % фекальної бичачої сироватки. Клінічні ізоляти, що містять заміщення Y188L або заміщення V106 у комбінації з A98G, H221Y, P225H, F227C або Y318F продемонстрували зниження чутливості до доравірину більше, ніж у 100 разів. Інші заміщення призвели до 5–10-кратної зміни (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клінічна значущість 5–10-кратного зниження чутливості невідома.

Заміщення, пов'язані з резистентністю до доравірину, що виникають під час лікування, можуть викликати перехресну резистентність до ефавіренцу, рилпівірину, невірапіну та етравірину. З 8 суб'єктів, у яких розвинувся високий рівень резистентності до доравірину в основних дослідженнях, 6 мали фенотипову резистентність до EFV (ефавірензу) і невірапіну, 3 – до рилпівірину, а 3 – часткову резистентність до етравірину на основі аналізу Monogram Phenosense.

### *Ламівудин*

Серед НІЗТ спостерігалася перехресна резистентність. Заміна резистентності до ламівудину M184I/V забезпечує резистентність до емтрицитабіну. Стіькі до ламівудину мутації ВІЛ-1 також мали перехресну резистентність до диданозину (ddI). У деяких пацієнтів, які отримували зидовудин та диданозин, виявлено ізоляти, стійкі до багатьох інгібіторів ЗТ, включаючи ламівудин.

### *Тенофовіру дизопроксил*

Серед НІЗТ спостерігалася перехресна резистентність. Заміщення K65R у ЗТ ВІЛ-1, відібрана за допомогою тенофовіру, також спостерігалась у деяких ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які приймали абакавір або диданозин. Штами ВІЛ-1 із заміщенням K65R також продемонстрували зниження чутливості до емтрицитабіну та ламівудину. Отже, перехресна резистентність серед цих НІЗТ можлива у пацієнтів, які інфіковані вірусами із заміщенням K65R. Заміщення K70E, відібрані клінічно за допомогою тенофовіру дизопроксилу, призводили до зниженої чутливості до абакавіру, диданозину, емтрицитабіну, ламівудину та тенофовіру. Ізоляти ВІЛ-1 пацієнтів (n = 20), у яких в середньому експресується 3-зидовудин-асоційовані амінокислотні мутації ЗТ (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F або K219Q/E/N) показали зниження чутливості до тенофовіру в 3,1 рази. У пацієнтів, вірус яких експресував заміщення ЗТ L74V без мутацій, пов'язаних із стійкістю до зидовудину (n = 8), відзначалося зниження відповіді на тенофовіру дизопроксил. Наявні обмежені дані для пацієнтів, вірус яких експресував заміщення Y115F (n = 3), Q151M (n = 2) або інсерцію T69 (n = 4) у ВІЛ-1 ЗТ; усі вони мали знижену відповідь у клінічних дослідженнях.



### Клінічний досвід

Дорослі суб'єкти, які раніше не отримували лікування

Ефективність доравірину базується на аналізі 96-тижневих даних з двох рандомізованих, багаточетрових, подвійних сліпих досліджень з активним контролем Фази 3 (DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD) за участю пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусну терапію, інфікованих ВІЛ-1 (n = 1494). Заміщення ННЗТ, які були частиною критеріїв виключення, описані у розділі «Резистентність».

У дослідженні DRIVE-FORWARD 766 суб'єктів були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу доравірину 100 мг або дарунавір + ритонавір 800 + 100 мг один раз на добу, кожен у комбінації з емтрицитабіном/теніфовіру дизопроксилем (FTC/TDF) або абакавіром/ламівудинем (ABC/3TC), на розсуд дослідника. На початковому етапі середній вік пацієнтів становив 33 роки (діапазон від 18 до 69 років), 86 % мали число Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup> понад 200 клітин/мм<sup>3</sup>, 84 % були чоловіками, 27 % були небілими, 4 % мали ко-інфекцію вірусом гепатиту В та/або С, 10 % мали СНІД в анамнезі, 20 % мали РНК ВІЛ-1 понад 100 000 копій/мл, 13 % отримували ABC/3TC і 87 % отримували FTC/TDF; ці характеристики були подібними у групах лікування.

У дослідженні DRIVE-AHEAD 728 суб'єктів були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу доравірину/ламівудину/теніфовіру дизопроксилу 100/300/245 мг (DOR/3TC/TDF) або ефавіренцу/емтрицитабіну/теніфовіру дизопроксилу (EFV/FTC/TDF) один раз на добу. На початковому етапі середній вік суб'єктів становив 31 рік (діапазон 18–70 років), 85 % були чоловіками, 52 % були небілими, 3 % мали супутню інфекцію гепатиту В або С, 14 % мали СНІД в анамнезі, 21 % мали РНК ВІЛ-1 > 100 000 копій/мл, а 12 % мали число Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup> < 200 клітин/мм<sup>3</sup>; ці характеристики були подібними у групах лікування.

Результати через 48 і 96 тижнів для досліджень DRIVE-FORWARD і DRIVE-AHEAD наведені в таблиці 4. Схеми на основі доравірину продемонстрували послідовну ефективність щодо демографічних і базових прогностичних факторів.

Таблиця 4

Відповідь за ефективністю (< 40 копій/мл, одномоментний аналіз) у основних дослідженнях

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 ННЗТ (383)	DRV + r + 2 ННЗТ (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48-й тиждень	83 %	79 %	84 %	80 %
Різниця (95 % ДІ)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
96-й тиждень*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Різниця (95 % ДІ)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
<b>Результат через 48 тижнів (&lt; 40 копій/мл) за вихідними факторами</b>				
РНК ВІЛ-1 копій/мл				
≤ 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 %)
Число CD4, клітин/мкл				
≤ 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 %)
Фонова терапія ННЗТ				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	Не застосовно	



	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
ABC/ЗТС	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	Не застосовно	
Підтип віруса				
В	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
не-В	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Середня зміна CD4 відносно вихідного рівня				
48-й тиждень	193	186	198	188
96-й тиждень	224	207	238	223

\* На 96-му тижні певні суб'єкти з відсутньою РНК ВІЛ-1 були виключені з аналізу.

#### Дорослі суб'єкти з вірусологічною супресією

Ефективність переходу від вихідної схеми, що складається з двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази в поєднанні з ПІ, посиленням ритонавіром або кобіцистатом, або елвітегравіру, посиленого кобіцистатом, або ННІЗТ на прийом препарату Делстріго оцінювали в рандомізованому відкритому дослідженні (DRIVE-SHIFT) у дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 з вірусологічною супресією. Суб'єкти повинні мати вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл) на фоні вихідного режиму принаймні за 6 місяців до початку дослідження, без вірусологічної неефективності в анамнезі та із задокументованою відсутністю заміщень у ЗТ, що забезпечують резистентність до доравірину, ламівудину і тенофовіру (див. розділ «Резистентність»). Суб'єкти були рандомізовані для переходу на препарат Делстріго на початковому етапі [N = 447, група негайного переходу (ISG)] або продовження вихідного режиму до 24 тижня, після чого вони переходили на препарат Делстріго [N = 223, група відкладеного переходу (DSG)]. На початковому етапі середній вік суб'єктів становив 43 роки, 16 % були жінками, а 24 % були небілими.

У дослідженні DRIVE-SHIFT було продемонстровано, що негайний перехід на препарат Делстріго є не менш ефективним на 48-му тижні порівняно з продовженням вихідного режиму на 24-му тижні, згідно оцінки за часткою суб'єктів із РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл. Результати лікування наведено в таблиці 5. Стабільні результати спостерігалися для порівняння на 24-му тижні дослідження в кожній групі лікування.

Таблиця 5

Відповідь за ефективністю (одномоментний аналіз) у дослідженні DRIVE-SHIFT

Результат	Делстріго один раз на добу ISG 48-й тиждень N = 447	Вихідний режим DSG 24-й тиждень N = 223
	РНК ВІЛ-1 < 40 копій/мл	90 %
ISG-DSG, різниця (95 % ДІ)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
<b>Частка (%) суб'єктів з РНК ВІЛ-1 &lt; 40 копій/мл за отриманим вихідним режимом</b>		
ПІ, посилений ритонавіром або кобіцистатом	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Елвітегравір, посилений кобіцистатом	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
ННІЗТ	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Частка (%) суб'єктів з РНК ВІЛ-1 &lt; 40 копій/мл за вихідним числом Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup> (клітин/мм<sup>3</sup>)</b>		
< 200 клітин/мм <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 клітин/мм <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
РНК ВІЛ-1 ≥ 40 копій/мл <sup>†</sup>	3 %	4 %
Відсутні вірусологічні дані у часовому вікні	8 %	3 %



Припинення дослідження через ПР або смерть <sup>†</sup>	3 %	0
Припинення дослідження з інших причин <sup>§</sup>	4 %	3 %
У дослідженні, але відсутні дані у вікні	0	0

\* 95 % ДІ для різниці в лікуванні було розраховано за допомогою методу Мантеля-Хенселя, скоригованого за стратою.

<sup>†</sup> Включає суб'єктів, які припинили застосування досліджуваного лікування або дослідження до 48-го тижня для ISG або до 24-го тижня для DSG через відсутність або втрату ефективності, а також суб'єктів із РНК ВІЛ-1  $\geq 40$  копій/мл у вікні 48-го тижня для ISG та у вікні 24-го тижня для DSG.

<sup>‡</sup> Включає суб'єктів, які припинили лікування через побічну реакцію (ПР) або смерть, якщо це призвело до відсутності вірусологічних даних щодо лікування протягом зазначеного часового вікна.

<sup>§</sup> Інші причини включають: неможливість подальшого спостереження, недотримання режиму застосування досліджуваного лікування, рішення лікаря, відхилення від протоколу, вибуття суб'єкта. Вихідний режим = ритонавір або ІП, посилений кобіцистатом (зокрема атазанавір, дарунавір або лопінавір), або елвітегравір, посилений кобіцистатом, або ННІЗТ (зокрема ефавіренц, невірапін або рилпівірин), кожен з яких застосовували з двома НІЗТ.

### Припинення дослідження через побічні реакції

У дослідженні DRIVE-ANHEAD менша частка суб'єктів, які припинили лікування через виникнення побічної реакції до 48-го тижня спостерігалася в групі препарату Делстріго (3,0 %) порівняно з групою EFV/FTC/TDF (6,6 %).

### Діти

Ефективність DOR/3TC/TDF оцінювали у відкритому дослідженні з однією групою за участю ВІЛ-1-інфікованих дітей віком від 12 до < 18 років (IMPAACT 2014 (Протокол 027)).

На момент включення середній вік суб'єктів становив 15 років (діапазон: від 12 до 17 років), 58 % були жіночої статі, 78 % були азіатами та 22 % були темношкірими, а середнє число Т-клітин CD4<sup>+</sup> становило 713 клітин/мм<sup>3</sup> (діапазон: від 84 до 1397). Після переходу на DOR/3TC/TDF 95 % (41/43) пацієнтів із вірусологічною супресією мали супресію (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) на 24-му тижні та 93 % (40/43) мали супресію (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) на 48-му тижні.

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання з подання результатів досліджень препарату Делстріго в одній або кількох підгрупах дітей при лікуванні інфекції, викликаній вірусом імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1). Див. розділ «Дози та спосіб застосування» для отримання інформації щодо застосування препарату у дітей.

### **5.2. Фармакокінетичні властивості.**

Після прийому одноразової дози 1 таблетки доравірину/ламівудину/тенфовіру дизопроксилу здоровими добровольцями (N = 24) натще, експозиція доравірину, ламівудину і тенфовіру була порівнянна експозиції, що спостерігається при застосуванні таблеток, що містять доравірин (100 мг), разом із таблетками, що містять ламівудин (300 мг) і таблетками, що містять тенфовіру дизопроксил (245 мг). Прийом однієї таблетки препарату Делстріго одночасно з їжею з високим вмістом жирів здоровими добровольцями призводив до збільшення C<sub>24</sub> доравірину на 26 %, тоді як концентрація в плазмі крові (AUC) і максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) суттєво не змінилися. C<sub>max</sub> ламівудину знизилася на 19 % при одночасному прийомі з їжею з високим вмістом жирів, в той час як AUC суттєво не змінилася. C<sub>max</sub> тенфовіру зменшилася на 12 % при одночасному прийомі з їжею з високим вмістом жирів, в той час як AUC збільшилася на 27 %. Дані відмінності у фармакокінетиці не є клінічно значущими.

#### Доравірин

Фармакокінетику доравірину вивчали у здорових добровольців та ВІЛ-1-інфікованих осіб. Фармакокінетика доравірину подібна у здорових добровольців і ВІЛ-1-інфікованих осіб. Рівноважна концентрація зазвичай досягалася на 2-й день прийому при застосуванні один раз на добу з коефіцієнтом накопичення від 1,2 до 1,4 для AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> і C<sub>24</sub>. Фармакокінетика доравірину в



рівноважному стані після застосування 100 мг один раз на добу у ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів на основі аналізу популяційної фармакокінетики наведена нижче.

Параметр СГ (% КВ)	AUC <sub>0-24</sub> мкг•год/мл	C <sub>max</sub> мкг/мл	C <sub>24</sub> мкг/мл
Доравірін 100 мг один раз на добу	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
СГ: середнє геометричне, % КВ: геометричний коефіцієнт варіації			

#### Абсорбція

Після перорального прийому пікова концентрація в плазмі крові досягається через 2 години після прийому. Розрахункова абсолютна біодоступність доравірину становить приблизно 64 % для таблетки 100 мг.

#### Розподіл

При внутрішньовенному введенні мікродози доравірину, його об'єм розподілу становить 60,5 л. Доравірін приблизно на 76 % зв'язується з білками плазми крові.

#### Біотрансформація

Згідно з даними *in vitro*, доравірін переважно метаболізується СYP3A.

#### Виведення

##### Доравірін

Термінальний період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) доравірину становить приблизно 15 годин. Доравірін виводиться головним чином шляхом окислювального метаболізму за участю СYP3A4. Виділення незміненого препарату з жовчю може сприяти виведенню доравірину, але очікується, що цей шлях виведення не буде істотним. Виведення незміненого лікарського засобу із сечею є незначним.

##### Ламівудин

Після перорального застосування, ламівудин швидко абсорбується і в значній мірі розподіляється. Після багаторазового перорального прийому ламівудину 300 мг один раз на добу протягом 7 днів у 60 здорових добровольців  $C_{max}$  ( $C_{max,ss}$ ) у рівноважному стані становила  $2,04 \pm 0,54$  мікрограм/мл (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення), а 24-годинна AUC у рівноважному стані ( $AUC_{24,ss}$ ) становила  $8,87 \pm 1,83$  мкг•год/мл. Зв'язування з білками плазми крові є низьким. Приблизно 71 % внутрішньовенної дози ламівудину виділяється у незміненому вигляді із сечею. Метаболізм ламівудину є другорядним шляхом виведення. У людини єдиним відомим метаболітом ламівудину є транс-сульфоксидний метаболіт (приблизно 5 % від пероральної дози через 12 годин). У більшості досліджень одноразової дози за участю ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів або здорових добровольців, у яких забір зразків сироватки крові відбувався протягом 24 годин після застосування, середній період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ), що спостерігався, варіював від 5 до 7 год. У ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів загальний кліренс становив  $398,5 \pm 69,1$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення).

##### Тенофовіру дизопроксил

Після перорального прийому натще одноразової дози тенофовіру дизопроксилу 245 мг ВІЛ-1-інфікованими пацієнтами,  $C_{max}$  було досягнуто через одну годину. Значення  $C_{max}$  та AUC становили  $0,30 \pm 0,09$  мкг/мл та  $2,29 \pm 0,69$  мкг•год/мл відповідно. Біодоступність тенофовіру з тенофовіру дизопроксилу у пацієнтів після перорального прийому натще становила приблизно 25 %. Менше 0,7 % тенофовіру зв'язується з білками плазми крові людини *in vitro* в діапазоні від 0,01 до 25 мкг/мл. Приблизно 70–80 % дози тенофовіру, введеного внутрішньовенно, виділяється у вигляді незміненого лікарського засобу в сечі протягом 72 годин після введення. Тенофовір виводиться шляхом комбінації клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції з нирковим кліренсом  $243,5 \pm 33,3$  мл/хв (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення) у дорослих з CrCl понад 80 мл/хв. Після перорального прийому, кінцевий період напіввиведення тенофовіру становить приблизно 12–18 годин. У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що ні тенофовіру дизопроксил, ні тенофовір не є субстратами ферментів СYP450.



## Порушення функції нирок

### Доравірин

Виведення доравірину нирками є незначним. У дослідженні, в якому порівнювали 8 суб'єктів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня та 8 суб'єктів без ниркової недостатності, експозиція одноразової дози доравірину була на 31 % вищою у суб'єктів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня. У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю суб'єктів із CrCl від 17 до 317 мл/хв, функція нирок не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику доравірину. Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Доравірин не досліджувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності або у пацієнтів, які перебувають на діалізі (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

### Ламівудин

У дослідженнях ламівудину було виявлено, що плазмові концентрації (AUC) підвищуються у пацієнтів з порушенням функції нирок через зниження кліренсу. Ґрунтуючись на даних, отриманих для ламівудину, препарат Делстріго не рекомендується застосовувати пацієнтам з розрахунковим CrCl < 50 мл/хв.

### Тенофовіру дизопроксил

Фармакокінетичні параметри тенофовіру визначали після одноразового прийому тенофовіру дизопроксилу у дозі 245 мг 40 дорослим ВІЛ-неінфікованим пацієнтам з різним ступенем порушення функції нирок, визначеною за вихідним значенням CrCl (нормальна функція нирок при CrCl > 80 мл/хв, легкі порушення CrCl = 50–79 мл/хв; помірні порушення при CrCl = 30–49 мл/хв і тяжкі порушення при CrCl = 10–29 мл/хв). У порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок, середня (% KB) експозиція тенофовіру зростає з 2185 (12 %) нг•год/мл у суб'єктів з CrCl > 80 мл/хв до 3064 (30 %) нг•год/мл, 6009 (42 %) нг•год/мл та 15985 (45 %) нг•год/мл у пацієнтів з легким, середнім та тяжким порушенням функції нирок відповідно.

Фармакокінетика тенофовіру у дорослих пацієнтів, які не перебувають на гемодіалізі, з CrCl < 10 мл/хв та у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на перитонеальному або інших формах діалізу, не досліджувалася.

## Порушення функції печінки

### Доравірин

Доравірин переважно метаболізується та виводиться печінкою. Клінічно значущої різниці у фармакокінетиці доравірину не спостерігали в дослідженні, у якому порівнювали 8 суб'єктів із помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда – П'ю, головним чином через посилення енцефалопатії та асцити) та 8 суб'єктів без порушення функції печінки. Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. Доравірин не досліджували у пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

### Ламівудин

Фармакокінетичні властивості ламівудину вивчалися у пацієнтів з порушеннями функції печінки від середнього до тяжкого ступеня. Фармакокінетичні параметри не змінювалися із зниженням функції печінки. Безпека та ефективність ламівудину при декомпенсованих захворюваннях печінки не вивчалася.

### Тенофовіру дизопроксил

Фармакокінетику тенофовіру після прийому тенофовіру дизопроксилу у дозі 245 мг вивчали у не інфікованих ВІЛ пацієнтів з порушеннями функції печінки від середнього до тяжкого ступеня. Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці тенофовіру у пацієнтів з порушеннями функції печінки та у пацієнтів без порушень функції печінки не спостерігалось.

## Діти

Середня експозиція доравірину була подібною у 54 дітей віком від 12 до < 18 років і масою тіла не менше 35 кг, які отримували доравірин або доравірин/ламівудин/тенофовіру дизопроксил у дослідженні ІМРАСТ 2014 (протокол 027), порівняно з дорослими після застосування доравірину або доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу. Експозиція ламівудину та тенофовіру у дітей



після застосування доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу була подібною до такої у дорослих після застосування ламівудину та тенофовіру дизопроксилу (таблиця 6).

Таблиця 6

Фармакокінетика доравірину, ламівудину та тенофовіру у рівноважному стані після застосування доравірину або доравірину/ламівудину/тенофовіру дизопроксилу у ВІЛ-інфікованих дітей віком від 12 до < 18 років і масою тіла не менше 35 кг

Параметр*	Доравірин <sup>†</sup>	Ламівудин <sup>‡</sup>	Тенофовір <sup>‡</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (мкг•год/мл)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C <sub>24</sub> (мкг/мл)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

\* Представлені як середнє геометричне (% КВ: геометричний коефіцієнт варіації)  
<sup>†</sup> З популяційного ФК аналізу (n = 54)  
<sup>‡</sup> З інтенсивного ФК аналізу (n = 10)  
 Аббревіатури: AUC = площа під кривою концентрація/час; C<sub>max</sub> = максимальна концентрація;  
 C<sub>24</sub> = концентрація через 24 години

#### Пацієнти літнього віку

Незважаючи на те, що була залучена обмежена кількість суб'єктів віком від 65 років (n = 36), у дослідженні Фази 1 або в популяційному фармакокінетичному аналізі не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину у пацієнтів віком не менше 65 років порівняно з суб'єктами віком до 65 років. Фармакокінетика ламівудину та тенофовіру не вивчалась у пацієнтів старше 65 років. Корекція дози не потрібна.

#### Стать

Не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину, ламівудину і тенофовіру у чоловіків та жінок.

#### Раса

##### *Доравірин*

На основі даних популяційного фармакокінетичного аналізу доравірину за участю здорових та ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів не виявлено жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці доравірину залежно від расової приналежності.

##### *Ламівудин*

Не було виявлено суттєвих або клінічно значущих відмінностей фармакокінетики ламівудину залежно від расової приналежності.

##### *Тенофовіру дизопроксил*

Недостатня кількість представників расових та етнічних груп, відмінних від європеоїдної, не дозволяла адекватно визначити потенційні фармакокінетичні відмінності серед цих популяцій після прийому тенофовіру дизопроксилу.

### **5.3. Доклінічні дані з безпеки.**

#### Репродуктивна токсичність

##### *Доравірин*

Дослідження репродуктивної функції із пероральним введенням доравірину проводили на щурах і кроликах при експозиції, яка приблизно в 9 разів (щури) і в 8 разів (кролики) перевищує експозицію у людей у рекомендованій дозі для людини (РДЛ) без впливу на ембріофетальний (щури та кролики) або до/постнатальний (щури) розвиток. У дослідженнях на вагітних щурах і кроликах було виявлено, що доравірин передається плоду через плаценту, причому концентрації в плазмі крові плода становили до 40 % (кролики) і 52 % (щури) від концентрацій у матері, які спостерігалися на 20-й день вагітності.

Доравірин виділявся в молоко шурів у період лактації після перорального введення, причому концентрації в молоці приблизно в 1,5 рази перевищували концентрації в плазмі крові матері.



#### *Ламівудин*

У дослідженнях на тваринах ламівудин не виявляв тератогенної дії, але спостерігалось збільшення ранньої загибелі ембріонів у кроликів при відносно низькій системній експозиції, в порівнянні з тою, що досягається у людей. Подібний ефект не спостерігався у щурів навіть при дуже високій системній експозиції.

#### *Тенофовіру дизопроксил*

Дослідження репродуктивної токсичності на щурах і кроликах не виявили впливу на спаровування, фертильність, вагітність або параметри плоду. Проте тенофовіру дизопроксил знижував індекс життєздатності та масу цуценят у перипостнатальних дослідженнях токсичності при материнських токсичних дозах.

#### Канцерогенез

##### *Доравірин*

У довгострокових дослідженнях канцерогенності перорального застосування доравірину на мишах і щурах не було виявлено доказів канцерогенного потенціалу при розрахунковій експозиції, що в 6 разів (миші) і в 7 разів (щури) перевищує експозицію у людини при РДЛ.

##### *Ламівудин*

У довгострокових дослідженнях канцерогенності ламівудину на мишах і щурах не було виявлено доказів канцерогенного потенціалу при розрахунковій експозиції, що в 12 разів (миші) і в 57 разів (щури) перевищує експозицію у людини при РДЛ.

##### *Тенофовіру дизопроксил*

У дослідженнях канцерогенності при пероральному застосуванні на щурах та мишах виявили лише низьку частоту виникнення пухлин дванадцятипалої кишки при надзвичайно високій дозі у мишей. Малоймовірно, що ці пухлини можуть виникнути у людини.

#### Мутагенез

##### *Доравірин*

Доравірин не був генотоксичним у ряді аналізів *in vitro* або *in vivo*.

##### *Ламівудин*

Ламівудин був мутагенним в аналізі мишачої лімфоми L5178Y і кластогенним в цитогенетичному аналізі з використанням культивованих лімфоцитів людини. Ламівудин не чинив мутагенної дії у тесті на мікробну мутагенність, у тесті на трансформацію клітин *in vitro*, у тесті мікроядер на щурах, у цитогенетичному аналізі кісткового мозку щурів та у тесті на позаплановий синтез ДНК у печінці щурів.

##### *Тенофовіру дизопроксил*

Тенофовіру дизопроксил був мутагенним в аналізі *in vitro* мишачої лімфоми та негативним у тесті на бактеріальну мутагенність *in vitro* (тест Еймса). У мікроядерному аналізі *in vivo* на мишах, тенофовіру дизопроксил був негативним при введенні самцям мишей.

#### Порушення фертильності

##### *Доравірин*

Не спостерігалось жодного впливу на фертильність, продуктивність спаровування або ранній ембріональний розвиток при введенні щурам дози доравірину, що у 7 разів перевищує дозу для людини при РДЛ.

##### *Ламівудин*

Ламівудин не впливав на фертильність самців або самок щурів.

##### *Тенофовіру дизопроксил*

Дослідження репродуктивної токсичності на щурах і кроликах не виявили впливу на спаровування, фертильність, вагітність або параметри плоду.

#### Токсичність повторних доз

##### *Доравірин*

Застосування доравірину під час досліджень токсичності на тваринах не було пов'язане з токсичністю.



### *Ламівудин*

Застосування ламівудину у високих дозах у дослідженнях токсичності на тваринах не було пов'язане з токсичним впливом на будь-який з основних органів. При найвищих дозах спостерігався незначний вплив на показники функції печінки та нирок разом із несистемним зниженням маси печінки. Клінічно значущими ефектами були зниження кількості еритроцитів і нейтропенія.

### *Тенофовіру дизопроксил*

Результати досліджень токсичності повторних доз на щурах, собаках і мавпах при рівнях експозиції вищих або рівних клінічним рівням експозиції та з можливим значенням для клінічного застосування, включали зміни нирок і кісток, а також зниження концентрації фосфату в сироватці крові. Токсичність кісткової тканини була діагностована як остеомаліяція (у мавп) і знижена мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) (у щурів і собак). Токсичність кісткової тканини у молодих дорослих щурів і собак спостерігалася при експозиції  $\geq 5$  разів, ніж у педіатричних або дорослих пацієнтів; токсичність для кісток спостерігалася у молодих інфікованих мавп при дуже високій експозиції після підшкірного введення ( $\geq 40$ -кратна експозиція у пацієнтів). Результати досліджень на щурах і мавпах показали, що спостерігалася зниження всмоктування фосфату в кишечнику, пов'язане з речовиною з можливим вторинним зниженням МЩКТ.

## **6. Фармацевтична інформація:**

### **6.1. Допоміжні речовини.**

#### Ядро таблетки:

Натрію кроскармелоза (E468)  
Гіпромелози ацетат сукцинат  
Магнію стеарат (E470b)  
Целюлоза мікрокристалічна (E460)  
Кремнію діоксид колоїдний безводний (E551)  
Натрію стеарилфумарат

#### Оболонка таблетки:

Віск карнаубський (E903)  
Гіпромелоза (E464)  
Оксид заліза жовтий (E172)  
Лактоза, моногідрат  
Титану діоксид (E171)  
Триацетин (E1518)

### **6.2. Основні випадки несумісності.**

Не застосовно.

### **6.3. Термін придатності.**

30 місяців.

### **6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.**

Зберігати в оригінальній пляшці. Пляшку зберігати щільно закритою для захисту від вологи. Не видаляти осушувач. Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання.

### **6.5. Тип та вміст первинної упаковки.**

Кожна картонна коробка містить пляшку з поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) із поліпропіленовою кришкою із захистом від відкриття дітьми із силікагелевим осушувачем. 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у пляшці. 1 пляшка в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.



**6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу.**

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

**7. Власник реєстраційного посвідчення.**

Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ  
Трібшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія

**Виробник лікарського засобу.**

Мерк Шарп і Доум Б.В.  
Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди

**8. Номер реєстраційного посвідчення.** UA/19937/01/01

**9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.** 14.03.2023

**10. Дата останнього перегляду.** 07.02.2025

