
**Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного препарата**



Пивелтра
доравирин

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПИВЕЛТРА**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-005570

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пивелтра

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: доравирин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
действующее вещество: доравирин 100,0 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллозы ацетат сукцинат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, пленочная оболочка (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин), воск карнаубский.

ОПИСАНИЕ

Овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой логотипа компании (графический символ) и «700» на одной стороне и гладкие на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

КОД АТХ: J05AG06.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат Пивелтра представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1).

Фармакодинамика

Механизм действия

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

Противовирусная активность в клеточной культуре

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

Противовирусная активность в комбинации с другими лекарственными препаратами против ВИЧ

Противовирусная активность доравирин не была антагонистической при совместном применении с ННИОТ делавирдином, эфавирензом, этравирин, невирапином или рилпивирин; нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовира дизопроксилем или зидовудином; ингибиторами протеазы дарунавиром или индинавиром; ингибитором слияния энфувиртидом; антагонистом корцептора CCR5 маравироком; или ингибитором переноса цепи интегразой ралтегравиром.

Резистентность

В клеточной культуре

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

В клинических исследованиях

Терапия взрослых пациентов, ранее не получавших лечения

Клинические исследования 3 фазы DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD включали ранее не получавших лечения

пациентов (n = 747). следующие мутации замены ННИОТ являлись критериями исключения: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, P225H, F227C, F227L, F227V, M230I, M230L, L234I.

Следующие связанные с резистентностью de novo мутации замены наблюдались в субпопуляции для анализа резистентности (пациенты с РНК ВИЧ-1 более 400 копий/мл при вирусологической неэффективности или при досрочном прекращении участия в исследовании с данными о резистентности).

Таблица 1. Развитие резистентности к 96 неделе в популяции пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом, и популяции пациентов, досрочно прекративших лечение

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR+ НИОТ* (383)	DRV+г+ НИОТ* (383)	DOR/ TDF/ЗТС (364)	EFV/TDF/ FTC (364)
Проведено генотипирование, n	15	18	32	33
Генотипическая ре- зистентность к DOR или контроль (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
НИОТ	2**	0	6	5
только M 184I/V	2	0	4	4
только K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) в груп- пе DOR: FTC/TDF (333) или ABC/ЗТС (50); НИОТ в группе DRV+г: FTC/ TDF (335) или ABC/ЗТС (48). ** Пациенты получали FTC/TDF. DOR = доравирин; ABC = абакавир; FTC = эмтрицитабин; DRV = да- рунавивр; EFV = эфавиренз; г = ритонавивр; ЗТС - : ламивудин; TDF = тенофовира дизопроксила фумарат.				

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

Взрослые пациенты с вирусологической супрессией

В исследование DRIVE-SHIFT были включены пациенты с вирусологической супрессией (N=670) без случаев неэффективного лечения в анамнезе. Документально подтвержденное отсутствие генотипической резистентности (до начала первой терапии) к доравирину, ламивудину и тенофовиру было частью критериев включения

пациентов, которые были переведены со схемы лечения на основе ингибиторов протеазы или ингибиторов интегралы. Мутации замены ННИОТ, являвшиеся критериями исключения, соответствуют перечисленным выше (DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD) за исключением мутаций замен в ОТК103N, G190A и Y181C (принятых в DRIVE-SHIFT). Документально подтвержденная генотипическая резистентность перед началом лечения не требовалась для пациентов, которые были переведены со схемы лечения на основе ННИОТ.

В клиническом исследовании DRIVE-SHIFT у пациентов не развилась генотипическая или фенотипическая резистентность к доравирину, ламивудину или тенофовира дизопроксилу в течение первых 48 недель (немедленный переход, N=447) или 24 недель (отсроченный переход, N=209) терапии препаратом Делстриго. У одного пациента развилась мутация ОТ M184M/I и фенотипическая резистентность к ламивудину и тенофовира дизопроксилу во время лечения согласно исходному режиму. Ни у одного из 24 пациентов (11 в группе немедленного перехода, 13 в группе отсроченного перехода) с исходными мутациями ННИОТ (ОТК103N, G190A или Y181C) не наблюдалось вирусологической неэффективности в течение 48 недель или на момент прекращения лечения.

Перекрестная резистентность

Доравирин оценивали у ограниченного числа пациентов с мутациями резистентности к ННИОТ (K103N n = 7, G190A n = 1); у всех пациентов наблюдалась супрессия вируса до <40 копий/мл на 48 неделе. Пороговая точка снижения чувствительности в результате связанных с ННИОТ мутаций резистентности (замены), которая ассоциирована со снижением клинической эффективности, установлена не была. Лабораторные штаммы ВИЧ-1, несущие наиболее характерные для ННИОТ мутации резистентности (замены) K103N, Y181C или K103N/Y181C в ОТ, характеризовались снижением чувствительности к доравирину менее чем в 3 раза по сравнению с вирусом дикого типа при оценке в присутствии 100% сыворотки здорового человека. В исследованиях *in vitro* доравирин был способен ингибировать следующие мутации резистентности (замены), связанные с ННИОТ: K103N, Y181C и G190A в клинически значимых концентрациях.

Перечень из 96 различных клинических изолятов, содержащих связанные с ННИОТ мутации, был изучен в отношении чувствительности к доравирину в присутствии 10% фетальной бычьей сыворотки. Клинические изоляты, содержащие замену Y188L или замены V106 в ком-

бинации с A98G, H221Y, P225H, F227C или Y318F, характеризовались снижением чувствительности к доравирину более чем в 100 раз.

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

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

Фармакокинетика

Влияние пищи при пероральном приеме

Прием таблетки 100 мг доравирин одновременно с пищей с высоким содержанием жиров здоровыми добровольцами приводил к увеличению AUC и C_{24} доравирин на 16% и 36% соответственно, при незначительном влиянии на C_{max} .

Фармакокинетика доравирин изучалась у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Фармакокинетика доравирин является сходной у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Равновесное состояние обычно достигалось ко второму дню при приеме один раз в сутки, с коэффициентом накопления от 1,2 до 1,4 для AUC₀₋₂₄, C_{max} и C_{24} . Фармакокинетические показатели доравирин в равновесном состоянии после приема в дозе 100 мг один раз в сутки ВИЧ-1-инфицированными пациентами на основании популяционно-фармакокинетического анализа приведены ниже.

Параметр GM (%CV)	AUC₀₋₂₄ мкмоль/л · ч	C_{max} мкмоль/л	C₂₄ нмоль/л
Доравирин 100 мг один раз в сутки	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

GM: геометрическое среднее значение; %CV: геометрический коэффициент вариации

Всасывание

При пероральном приеме максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2 часа после приема.

Абсолютная биодоступность доравирина при оценке составила примерно 64% для таблетки 100 мг.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

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

Нарушение функции почек

Выведение доравирина почками незначительно. В исследовании при сравнении у 8 пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек и 8 пациентов без нарушения функции почек, экспозиция однократной дозы доравирина была на 31% выше у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек. В популяционно-фармакокинетическом анализе, включавшем пациентов с клиренсом креатинина в интервале от 17 до 317 мл/мин, почечная функция не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику доравирина. Коррекция дозы у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется. Доравирин не изучался у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе (см. раздел «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»).

Нарушение функции печени

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

нарушения функции печени не требуется. Доравирин не изучался у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (Класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»).

Пожилые

В исследовании 1 фазы или в популяционно-фармакокинетическом анализе не было выявлено клинически значимых различий фармакокинетики доравирин у пациентов в возрасте старше 65 лет по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Пол

Клинически значимых различий фармакокинетики доравирин между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика и рекомендации по режиму дозирования препарата Пивелтра у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены (см. раздел «Фармакодинамика»).

Раса

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к доравирину или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата.

- Совместное применение с лекарственными препаратами, являющимися сильными индукторами цитохрома Р450 СУР3А (из-за значительного снижения концентрации доравирин в плазме крови) (см. разделы «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ» и «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»), Эти препараты включают, но не ограничиваются:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- рифампин, рифапентин;
- лекарственные растительные препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*)-,
- митотан;
- энзалутамид;
- лумакафтор.

- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат Пивелтра содержит лактозы моногидрат).
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие данных об эффективности и безопасности).
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ»),
- Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности и пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствие данных об эффективности и безопасности).
- Пациенты с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью) (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять одновременно со следующими лекарственными препаратами: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотрилат этил (см. разделы «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ», «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»),

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении доравирина у беременных отсутствуют или ограничены.

Регистр по применению антиретровирусных препаратов во время беременности

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

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

Противопоказано использование препарата Пивелтра во время беременности.

Период грудного вскармливания

Нет данных о выделении доравирина с грудным молоком. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические

данные у животных показали выведение доравирина с грудным молоком. Из-за возможности передачи ВИЧ-1 и возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, матерям, получающим препарат Пивелтра, прекратить грудное вскармливание.

Влияние на фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должен назначать врач, имеющий опыт в лечении ВИЧ-инфекции. Препарат должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Пивелтра принимают внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи (см. «Фармакокинетика»).

Доза

Взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, не получавшие ранее антиретровирусную терапию, и взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, получавшие ранее антиретровирусную терапию без известных мутаций резистентности к доравирину. Внутрь одна таблетка 100 мг один раз в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Коррекция дозы

Если препарат Пивелтра назначается одновременно с рифабутином, по одной таблетке 100 мг препарата Пивелтра следует принимать два раза в сутки (приблизительно через 12 часов) (см. раздел «*ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*»).

Совместное применение препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами CYP3 A (такими как: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристан этил) не было изучено. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать одну таблетку препарата Пивелтра в течение 12 часов после приема начальной дозы препарата Пивелтра (см. раздел «*ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*»).

Пропуск дозы

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

Особые группы пациентов

Пожилые

Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Лечение препаратом Пивелтра у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на диализе, не изучалось (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов с легкой (Класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (Класс В по Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени не требуется. Лечение препаратом Пивелтра у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (Класс С по Чайлд-Пью) не изучалось (см. раздел «Фармакокинетика»). Неизвестно, увеличивается ли экспозиция доравирина у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности, поэтому рекомендации по коррекции дозы отсутствуют.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Пивелтра не изучалась у пациентов младше 18 лет. Данные по применению отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткий обзор профиля безопасности

Наиболее часто зарегистрированными нежелательными реакциями, которые были оценены, как возможно или

вероятно связанные с приемом доравирина были тошнота (4%) и головная боль (3%).

Табличные данные нежелательных реакций

Нежелательные реакции с предполагаемой (по крайней мере, возможной) взаимосвязью с лечением перечислены ниже в зависимости от класса систем органов организма и частоты. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания тяжести. Частоты определяются как: очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) или редкие (от $1/10000$ до $< 1/1000$).

Таблица 2. Таблица нежелательных реакций, связанных с применением доравирина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Редкие	пустулезная сыпь
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Нечастые	гипофосфатемия
Редкие	гипомагниемия
<i>Нарушения психики</i>	
Частые	необычные сновидения, бессонница ¹
Нечастые	кошмары, депрессия ² , тревожность ³ , раздражительность, спутанное сознание, мысли о суициде
Редкие	агрессия, галлюцинации, расстройство адаптации, изменение настроения, сомнамбулизм
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Частые	головная боль, головокружение, сонливость
Нечастые	нарушение внимания, нарушение памяти, парестезия, гипертонус, низкое качество сна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечастые	гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Редкие	одышка тонзиллярная гипертрофия
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Частые	тошнота диарея, метеоризм, боль в животе ⁴ , рвота
Нечастые	запор, дискомфорт в животе ⁵ , вздутие живота, диспепсия, кашицеобразный стул ⁶ , нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта ⁷
Редкие	болезненный позыв на испражнение

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Частые	сыпь ⁸
Нечастые	зуд
Редкие	аллергический дерматит, розацеа
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечастые	миалгия, артралгия
Редкие	скелетно-мышечная боль
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Редкие	острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, мочекаменная болезнь
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Частые	усталость
Нечастые	астения, недомогание
Редкие	боль в груди, озноб, боль, жажда
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Частые	повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹
Нечастые	повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови
¹ бессонница включает: бессонницу, нарушение засыпания и нарушение сна ² депрессия включает: депрессию, депрессивное настроение, большой депрессивный эпизод и стойкое депрессивное расстройство ³ тревожность включает: тревожность и генерализованное тревожное расстройство ⁴ боль в животе включает: боль в животе и боль в верхней части живота ⁵ дискомфорт в животе включает: дискомфорт в животе и дискомфорт в области эпигастрия ⁶ кашицеобразный стул включает: кашицеобразный стул и атипичный стул ⁷ нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта включает: нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта и усиление перистальтики кишечника ⁸ сыпь включает: сыпь, макулезную сыпь, эритематозную сыпь, генерализованную сыпь, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь и крапивницу ⁹ повышение активности аланинаминотрансферазы включает: повышение активности аланинаминотрансферазы и поражение печени	

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может развиваться воспа-

лительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось о развитии аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако, сообщенное время начала заболевания очень различается.

И данные явления могут возникать через много месяцев после начала лечения (см. раздел «*ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*»),

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о потенциальных острых симптомах и признаках передозировки препаратом Пивелтра отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕСДРУГИМИЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на доравирин. Доравирин преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A, и лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют изофермент CYP3A, влияют на клиренс доравирин (см. раздел «*Фармакокинетика*»). Препарат Пивелтра противопоказан при совместном применении с лекарственными препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A, так как ожидается значительное снижение концентрации доравирин в плазме крови, что может снизить эффективность доравирин (см. раздел «*ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*» и «*Фармакокинетика*»).

Совместное применение с умеренным индуктором изофермента CYP3A рифабутином снижает концентрацию доравирин (см. Таблицу 3). При совместном применении препарата Пивелтра с рифабутином следует увеличить дозу препарата Пивелтра до 100 мг два раза в сутки (дозы следует принимать с интервалом примерно 12 часов) (см. раздел «*СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*»).

Совместное применение препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами изофермента CYP3A не изучалось, но ожидается снижение концентрации доравирин. В случае если совместного применения препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами изофермента CYP3A (например, дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристан этил) нельзя избежать, следует увеличить дозу препарата Пивелтра до 100 мг два раза в сутки (дозы следует принимать с интервалом примерно 12 часов) (см. раздел «*СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*»).

Совместное применение препарата Пивелтра и лекарственных препаратов ингибиторов изофермента CYP3A

может привести к повышению концентрации доравирина в плазме крови. Однако при совместном приеме препарата Пивелтра с ингибиторами СYP3A коррекция дозы не требуется.

Влияние доравирина на другие лекарственные препараты

Маловероятно, что прием препарата Пивелтра в дозе 100 мг одна таблетка один раз в сутки окажет клинически значимое влияние на концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые зависят от транспортных белков для абсорбции и / или выведения или которые метаболизируются посредством изоферментов СYP.

Однако совместный прием доравирина и чувствительного субстрата СYP3A мидазолама приводит к снижению экспозиции мидазолама на 18%, что свидетельствует о том, что доравирин может являться слабым индуктором СYP3A. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме доравирина и препаратов, являющихся чувствительными субстратами СYP3A, которые также могут иметь узкое терапевтическое окно (например, такролимус и сиролимус).

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между препаратом Пивелтра и совместно принимаемыми лекарственными препаратами приведены в Таблице 3 ниже (увеличение обозначено как ↑, уменьшение обозначено как ↓, без изменений обозначено как ↔).

В Таблице 3 перечислены установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия с препаратом Пивелтра, но не все возможные.

Таблица 3. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и рекомендации по дозированию.

Лекарственный препарат в зависимости от терапевтической области	Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Соотношение геометрических средних значений (90% ДИ)*	Рекомендация в отношении совместного применения с препаратом Делстриго
<i>Препараты, снижающие кислотность желудочного сока</i>		
антацид (алюминия и магния гидроксид, суспензия для приема внутрь) (20 мл однократно, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Коррекция дозы не требуется.

пантопразол (40 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↓ доравирин AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Коррекция дозы не требуется.
омепразол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</i>		
лизиноприл	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ лизиноприл	Коррекция дозы не требуется.
<i>Антиандрогенные средства</i>		
энзалутамид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
<i>Антибиотики</i>		
нафциллин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
<i>Противосудорожные препараты</i>		
карбамазепин окскарбазепин фенобарбитал фенитоин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
<i>Пероральные сахароснижающие средства</i>		
метформин (1000 мг однократно. доравирин 100 мг один раз в сутки)	↔ метформин AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Коррекция дозы не требуется.
канаглифлозин лираглутид ситаглиптин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ канаглифлозин ↔ лираглутид ↔ ситаглиптин	Коррекция дозы не требуется.

<i>Противодиарейные средства</i>		
телотрилат этил	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)</p>	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
<i>Противоподагрические и урикозурические препараты</i>		
лезинурад	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)</p>	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
<p>Однократная доза рифампина (600 мг однократно, доравирин 100 мг однократно)</p> <p>Многokратный прием рифампина (600 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)</p>	<p>↔ доравирин AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)</p> <p>↓ доравирин AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Индукция изофермента СУР3А)</p>	Совместное применение противопоказано.
рифапентин	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)</p>	Совместное применение противопоказано.
рифабутин (300 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	<p>↑ доравирин AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Индукция изофермента СУР3А)</p>	В случае если препарат Пивелтра назначается одновременно с рифабутином, следует увеличить дозу препарата Пивелтра до 100 мг два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).

<i>Противоопухолевые средства</i>		
митотан	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)	Совместное применение противопоказано.
<i>Нейролептики</i>		
тиоридазин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
<i>Противогрибковые средства из класса азолов</i>		
кетоконазол (400 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↑ доравирин AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Индукция изофермента СУР3А)	Коррекция дозы не требуется.
флуконазол итраконазол позаконазол вориконазол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>		
дилтиазем верапамил	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Препараты для лечения муковисцидоза</i>		
лумакафтор	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)	Совместное применение противопоказано.

<i>Блокаторы эндотелиновых рецепторов</i>		
бозентан	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СУР3А)</p>	<p>Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).</p>
<i>Противовирусные препараты, действующие на вирус гепатита С</i>		
<p>элбасвир + grazoprevir (50 мг элбасвира один раз в сутки + 200 мг grazoprevira один раз в сутки, доравирин 100 мг один раз в сутки)</p>	<p>↑ доравирин AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Ингибирование изофермента СУР3А) ↔ элбасвир AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
<p>ледипасвир + софосбувир (90 мг ледипасвира однократно + 400 мг софосбувира однократно, доравирин 100 мг однократно)</p>	<p>↑ доравирин AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ледипасвир AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ софосбувир AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
софосбувир / велпатасвир	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↔ доравирин</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
софосбувир	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↔ доравирин</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
даклатасвир	<p>Взаимодействие не изучено.</p> <p>Ожидается: ↔ доравирин</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>

омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир +/-ритонавир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента СYP3A в связи с ритонавиром)	Коррекция дозы не требуется.
дасабувир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
глекапревир, пибрентасвир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента СYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
рибавирин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
<i>Растительные препараты</i>		
зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента СYP3A)	Совместное применение противопоказано.
<i>Противовирусные (ВИЧ) средства</i>		
<i>Ингибиторы слияния и входа</i>		
энфувиртид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ энфувиртид	Коррекция дозы не требуется.
маравирик	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ маравирик	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ</i>		
усиленные ритонавиром [†] ингибиторы протеазы (ИП) (атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, саквинавир, типранавир)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента СYP3A) ↔ усиленные ритонавиром ИП	Коррекция дозы не требуется.

усиленные кобицистатом ИП (дарунавир, атазанавир)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента CYP3A) ↔ усиленные кобицистатом ИП	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы интегразы ВИЧ</i>		
долутегравир (50 мг один раз в сутки, доравирин 200 мг один раз в сутки)	↔ доравирин AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ долутегравир AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Ингибирование БЦРП)	Коррекция дозы не требуется.
ралтегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ ралтегравир	Коррекция дозы не требуется.
усиленный ритонавиром [†] элвитегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A) ↔ элвитегравир	Коррекция дозы не требуется.
усиленный кобицистатом элвитегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A) ↔ элвитегравир	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ</i>		
тенофовира дизопроксил (245 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Коррекция дозы не требуется.

ламивудин + тенофовира дизопроксил (300 мг ламивудина однократно + 245 мг тенофовира дизопроксила однократно, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ ламивудин AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92(0,81; 1,05) ↔ тенофовир AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Коррекция дозы не требуется.
абакавир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ абакавир	Коррекция дозы не требуется.
эмтрицитабин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ эмтрицитабин	Коррекция дозы не требуется.
тенофовира алафенамид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ тенофовира алафенамид	Коррекция дозы не требуется.
<i>Иммуносупрессанты</i>		
такролимус сиролимус	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↓ такролимус, сиролимус (Индукция изофермента CYP3A)	Необходимо проводить мониторинг концентрации такролимуса и сиролимуса в крови, поскольку может потребоваться коррекция их дозы.
<i>Ингибиторы киназы ВИЧ</i>		
дабрафениб	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).

<i>Опиоидные анальгетики</i>		
метадон (20–200 мг один раз в сутки индивидуально подобранная доза, ДОР 100 мг один раз в сутки)	↑ доравирин AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-метадон AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-метадон AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Коррекция дозы не требуется.
бупренорфин налоксон	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ бупренорфин ↔ налоксон	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
0,03 мг этинилэстрадиола/0,15 мг левоноргестрела однократно доравирин 100 мг один раз в сутки	<-> этинилэстрадиол AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Коррекция дозы не требуется.
норгестимат/этинилэстрадиол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ норгестимат / этинилэстрадиол	Коррекция дозы не требуется.
<i>Усилители фармакокинетики</i>		
ритонавир (100 мг два раза в сутки, доравирин 50 мг однократно)	↑ доравирин AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
кобицистат	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.

<i>Психостимуляторы</i>		
модафинил	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
<i>Седативные / снотворные средства</i>		
мидазолам (2 мг однократно, доравирин 120 мг один раз в сутки)	↓ мидазолам AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>		
аторвастатин (20 мг однократно, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Коррекция дозы не требуется.
розувастатин симвастатин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Коррекция дозы не требуется.
† = повышение, ↓ снижение, ↔ без изменений ДИ = доверительный интервал *AUC _{0-∞} для однократной дозы AUC ₀₋₂₄ для приема один раз в сутки † Это взаимодействие было изучено только с ритонавиром.		

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Было доказано, что эффективное подавление вируса под действием антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи ВИЧ-1 половым путем, однако остаточный риск не может быть исключен. Следует принимать меры предосторожности для предотвращения передачи вируса в соответствии с национальными рекомендациями.

Замены ННИОТ и применение доравирин

Применение доравирин не изучали у пациентов с предшествующей вирусологической неэффективностью любой другой антиретровирусной терапии. ННИОТ-ассоциированные мутации, выявленные при скрининге, являлись критериями исключения в исследованиях фаз 2b/3. Пороговая точка снижения чувствительности в результате различных ННИОТ-замен, которая связана со снижением

клинической эффективности, установлена не была (см. раздел «Фармакодинамика»). Достаточные клинические данные, подтверждающие применение доравирина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с наличием доказанной резистентности к препаратам класса ННИОТ, отсутствуют.

Использование с индукторами изофермента СУР3А

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Пивелтра совместно с лекарственными препаратами, которые могут уменьшать экспозицию доравирина (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Синдром восстановления иммунитета

Синдром иммунной реактивации был описан у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Во время начальной фазы комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с ответом со стороны иммунной системы может развиваться воспалительный ответ на индолентные или остаточные оппортунистические инфекции (такие как инфекция *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (РСР) или туберкулез), что может потребовать дополнительной оценки и лечения. Также сообщалось, что в условиях иммунной реактивации могут развиваться аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит, полимиозит и синдром Гийена-Барре), однако время их наступления переменное, и может произойти через много месяцев после начала лечения.

Лактоза

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Пивелтра не оказывает влияния или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о том, что во время лечения препаратом Пивелтра сообщалось о повышенной утомляемости, головокружении и сонливости (см. раздел «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ»). Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной из алюминиевой фольги, закрытый полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми и содержащий один влагопоглощающий контейнер с силикагелем. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. С целью контроля первого вскрытия на пачку картонную наклеивают самоклеящиеся стикеры.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту'.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Интернэшнл ГмбХ, Ирландия
MSD International GmbH, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary,
Ireland

Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Haarlem, 2031
BN, the Netherlands

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «МСД Фармасьютикалс»
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1
г. Москва, Россия, 119021
тел.: (495) 916-71-00
факс: (495) 916-70-94

Ключевая информация по безопасности препарата

Пивелтра (доравирин)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

ПИВЕЛТРА (доравирин) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Лечение должен назначать врач, имеющий опыт в лечении ВИЧ-инфекции. Препарат должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Способ применения. Для приема внутрь. Препарат Пивелтра принимают внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Доза. Взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, не получавшие ранее антиретровирусную терапию, и взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, получавшие ранее антиретровирусную терапию без известных мутаций резистентности к доравирину. Внутрь одна таблетка 100 мг один раз в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Коррекция дозы. Если препарат Пивелтра назначается одновременно с рифабутином, по одной таблетке 100 мг препарата Пивелтра следует принимать два раза в сутки (приблизительно через 12 часов). Совместное применение препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами (такими как: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристан этил) не было изучено. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует принимать одну таблетку препарата Пивелтра в течение 12 часов после приема начальной дозы препарата Пивелтра. Пропуск дозы. При пропуске приема препарата Пивелтра в течение менее 12 часов с момента обычного времени приема, пациенту следует как можно скорее принять препарат Пивелтра и принять следующую дозу препарата Пивелтра в обычное запланированное время. При пропуске приема препарата Пивелтра в течение более 12 часов с момента обычного времени приема, пациенту не следует принимать пропущенную дозу, вместо этого пациент должен принять следующую дозу в запланированное время. Не следует принимать две дозы одновременно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Повышенная чувствительность к доравирину или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, являющимися сильными индукторами цитохрома P450 CYP3A4 (из-за значительного снижения концентрации доравирин в плазме крови). Эти препараты включают, но не ограничиваются: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, рифапентин, лекарственные растительные препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*), митотан, энзалутамид, лумакафтор.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат Пивелтра содержит лактозы моногидрат).
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие данных об эффективности и безопасности).
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности и пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствие данных об эффективности и безопасности).
- Пациенты с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс C

по классификации Чайлд-Пью) (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: следует с осторожностью применять одновременно со следующими лекарственными препаратами: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотристан этил

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность. Данные о применении доравирина у беременных отсутствуют или ограничены. Исследования доравирина у животных не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты в отношении репродуктивной токсичности. Противопоказано использование препарата Пивелтра во время беременности. Период грудного вскармливания. Нет данных о выделении доравирина с грудным молоком. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные у животных показали выведение доравирина с грудным молоком. Изза возможности передачи ВИЧ1 и возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, матерям, получающим препарат Пивелтра, прекратить грудное вскармливание. Влияние на фертильность. Нет данных о влиянии доравирина на фертильность у человека. Исследования у животных не указывают на нежелательные эффекты доравирина на фертильность при экспозиции, превышающей экспозицию у человека при рекомендуемой клинической дозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Наиболее часто зарегистрированными нежелательными реакциями, которые были оценены, как возможно или вероятно связанные с приемом доравирина, были тошнота (4%) и головная боль (3 %). Нежелательные реакции с предполагаемой (по крайней мере, возможной) взаимосвязью с лечением перечислены ниже в зависимости от класса систем органов организма и частоты. Нежелательные реакции в соответствии с классификацией по частоте. Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): нарушения психики (необычные сновидения, бессонница, нарушение засыпания, нарушение сна), нарушения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость), нарушения со стороны желудочнокишечного тракта (тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе и в верхней части живота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, макулезная сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь и крапивница), общие расстройства и нарушения в месте введения (усталость), лабораторные и инструментальные данные (повышение активности аланинаминотрансферазы, поражение печени). Нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): инфекционные и паразитарные заболевания (пустулезная сыпь), нарушения со стороны обмена веществ и питания (гипомагниемия, гипофосфатемия), нарушения психики (кошмары, депрессия, депрессивное настроение, большой депрессивный эпизод и стойкое депрессивное расстройство, тревожность и генерализованное тревожное расстройство, раздражительность, агрессия, галлюцинации, расстройство адаптации, спутанное сознание, изменение настроения, сомнамбулизм, мысли о суициде), нарушения со стороны нервной системы (нарушение внимания, нарушение памяти, гипертонус, парестезия, низкое качество сна), нарушения со стороны сосудов (гипертензия), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (одышка, тонзиллярная гипертрофия), нарушения со стороны желудочнокишечного тракта (запор, метеоризм, дискомфорт в животе и в области эпигастрия, вздутие живота, диспепсия, кашицеобразный и атипичный стул, нарушение перистальтики желудочно-

кишечного тракта и усиление перистальтики кишечника, болезненный позыв на испражнение), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (зуд, аллергический дерматит, розацеа), нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (скелетно-мышечная боль, миалгия, артралгия), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, почечно-каменная болезнь), общие расстройства и нарушения в месте введения (астения, боль в груди, недомогание, озноб, боль, жажда), лабораторные и инструментальные данные (повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности липазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина, повышение активности креатинфосфокиназы в крови)

ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ:

Пожилые. Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов пожилого возраста не требуется. Нарушение функции почек. Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Лечение препаратом Пивелтра у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на диализе, не изучалось. Нарушение функции печени. Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов с легкой (Класс А по ЧайлдПью) или умеренной (Класс В по ЧайлдПью) степенью нарушения функции печени не требуется. Лечение препаратом Пивелтра у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (Класс С по ЧайлдПью) не изучалось. Неизвестно, увеличивается ли экспозиция доравирин у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности, поэтому рекомендации по коррекции дозы отсутствуют. Пациенты детского возраста. Безопасность и эффективность препарата Пивелтра не изучалась у пациентов младше 18 лет. Данные по применению отсутствуют.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ/ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Влияние других лекарственных препаратов на доравирин. Доравирин преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A, и лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют изофермент CYP3A, влияют на клиренс доравирин. Препарат Пивелтра противопоказан при совместном применении с лекарственными препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A, так как ожидается значительное снижение концентрации доравирин в плазме крови, что может снизить эффективность доравирин.

Совместное применение с умеренным индуктором изофермента CYP3A рифабутин снижает концентрацию доравирин. При совместном применении препарата Пивелтра с рифабутин следует увеличить дозу препарата Пивелтра до 100 мг два раза в сутки (дозы следует принимать с интервалом примерно 12 часов). Совместное применение препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами изофермента CYP3A не изучалось, но ожидается снижение концентрации доравирин. В случае если совместного применения препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами изофермента CYP3A (например, дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотрилат этил) нельзя избежать, следует увеличить дозу препарата Пивелтра до 100 мг два раза в сутки (дозы следует принимать с интервалом примерно 12 часов). Совместное применение препарата Пивелтра и лекарственных препаратов ингибиторов изофермента CYP3A может привести к повышению концентрации доравирин в плазме крови. Однако при совместном приеме препарата Пивелтра с ингибиторами CYP3A коррекция дозы не требуется.

Влияние доравирина на другие лекарственные препараты. Маловероятно, что прием препарата Пивелтра в дозе 100 мг одна таблетка один раз в сутки окажет клинически значимое влияние на концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые зависят от транспортных белков для абсорбции и / или выведения или которые метаболизируются посредством изоферментов CYP. Однако совместный прием доравирина и чувствительного субстрата CYP3A мидазолама приводит к снижению экспозиции мидазолама на 18%, что свидетельствует о том, что доравирин может являться слабым индуктором CYP3A. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме доравирина и препаратов, являющихся чувствительными субстратами CYP3A, которые также могут иметь узкое терапевтическое окно (например, такролимус и сиролимус). Замены ННИОТ и применение доравирина. Применение доравирина не изучали у пациентов с предшествующей вирусологической неэффективностью любой другой антиретровирусной терапии. ННИОТ-ассоциированные мутации, выявленные при скрининге, являлись критериями исключения в исследованиях фаз 2b/3. Пороговая точка снижения чувствительности в результате различных ННИОТ-замен, которая связана со снижением клинической эффективности, установлена не была. Достаточные клинические данные, подтверждающие применение доравирина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с наличием доказанной резистентности к препаратам класса ННИОТ, отсутствуют. Использование с индукторами изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Пивелтра совместно с лекарственными препаратами, которые могут уменьшать экспозицию доравирина. Синдром восстановления иммунитета. Синдром иммунной реактивации был описан у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Во время начальной фазы комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с ответом со стороны иммунной системы может развиваться воспалительный ответ на индолентные или остаточные оппортунистические инфекции (такие как инфекция *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (PCP) или туберкулез), что может потребовать дополнительной оценки и лечения. Также сообщалось, что в условиях иммунной реактивации могут развиваться аутоиммунные нарушения (такие как, болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит, полимиозит и синдром ГийенаБарре), однако время их наступления переменное, и может произойти через много месяцев после начала лечения. Лактоза. Препарат Пивелтра содержит лактозы моногидрат. Применение препарата Пивелтра противопоказано при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.11, стр.1
БЦ Демидов
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.msd.ru
RU-DOV-00067, 02.2021