

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пивелтра, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доравирин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг доравирина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, не получавшие ранее антиретровирусную терапию, и взрослые ВИЧ-1 инфицированные пациенты, получавшие ранее антиретровирусную терапию без известных мутаций резистентности к доравирину.

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 4.5.).

Совместное применение препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами CYP3A (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 4.5.).

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

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Пивелтра у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением 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 5.2.).

Пациенты с нарушением 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 5.2.). Неизвестно, увеличивается ли экспозиция доравирина у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности, поэтому рекомендации по коррекции дозы отсутствуют.

Дети

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

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доравирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, являющимися сильными индукторами цитохрома Р450 СYP3A (из-за значительного снижения концентрации доравирина в плазме крови) (см. разделы 4.4. и 4.5.). Эти препараты включают, но не

ограничиваются:

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

- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (см. раздел 5.1.). Достаточные клинические данные, подтверждающие применение доравирина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с наличием доказанной резистентности к препаратам класса ННИОТ, отсутствуют.

Тяжелые реакции со стороны кожи

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

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

Использование с индукторами изофермента CYP3A

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

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

развиться 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 Гийена-Барре), однако время их наступления переменное, и может произойти через много месяцев после начала лечения.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Пивелтра содержит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть по сути "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 5.2.). 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. разделы 4.3. и 5.2.).

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 4.2.).

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, телотристат 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 4.2.).

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 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).

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 Пивелтра
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока		
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.

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 Пивелтра
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.
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
лизиноприл	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ лизиноприл	Коррекция дозы не требуется.
Антиандрогенные средства		
энзалутамид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Антибиотики		
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).
Противосудорожные препараты		
карбамазепин окскарбазепин фенобарбитал фенитоин	Взаимодействие не изучено. Ожидается:	Совместное применение противопоказано.

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 Пивелтра
	↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	
Пероральные сахароснижающие средства		
метформин (1000 мг однократно, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↔ метформин AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Коррекция дозы не требуется.
канаглифлозин лираглутид ситаглиптин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ канаглифлозин ↔ лираглутид ↔ ситаглиптин	Коррекция дозы не требуется.
Противодиарейные средства		
телотрилат этил	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).
Противоподагрические и урикозурические препараты		
лезинурад	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).
Противотуберкулезные препараты		
Однократная доза рифампина	↔ доравирин	Совместное

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 Пивелтра
(600 мг однократно, доравирин 100 мг однократно) Многократный прием рифампина (600 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ доравирин AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Индукция изофермента CYP3A)	применение противопоказано.
рифапентин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
рифабутин (300 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↓ доравирин AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Индукция изофермента CYP3A)	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).
Противоопухолевые средства		
митотан	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Нейролептики		
тиоридазин	Взаимодействие не изучено.	Необходимо исключить совместное применение. В случае

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 Пивелтра
	Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	если совместного применения нельзя избежать, следует принимать по одной таблетке препарата Пивелтра два раза в сутки (с интервалом примерно 12 часов).
Противогрибковые средства из класса азолов		
кетоконазол (400 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↑ доравирин AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Индукция изофермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
флуконазол итраконазол позаконазол вориконазол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
Блокаторы кальциевых каналов		
дилтиазем верапамил	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A4)	Коррекция дозы не требуется.
Препараты для лечения муковисцидоза		
лумакафтор	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Блокаторы эндотелиновых рецепторов		
бозентан	Взаимодействие не	Необходимо

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 Пивелтра
	изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	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).
Противовирусные препараты, действующие на вирус гепатита С		
Элбасвир + grazoprevir (50 мг элбасвира один раз в сутки + 200 мг grazoprevira один раз в сутки, доравирин 100 мг один раз в сутки)	↑ доравирин AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Ингибирование изофермента CYP3A) ↔ элбасвир AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Коррекция дозы не требуется.
Ледипасвир + софосбувир (90 мг ледипасвира однократно + 400 мг софосбувира однократно, доравирин 100 мг однократно)	↑ доравирин AUC 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} 1,11 (0,97; 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ 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	Коррекция дозы не требуется.

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 Пивелтра
	AUC 1,03 (0,98; 1,09) C _{max} 1,03 (0,97; 1,09)	
софосбувир / велпатасвир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
софосбувир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
даклатасвир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир +/- ритонавир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A 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 (Ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
рибавирин	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется.

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 Пивелтра
	Ожидается: ↔ доравирин	
Растительные препараты		
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
Ингибиторы слияния и входа		
энфувиртид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ энфувиртид	Коррекция дозы не требуется.
маравирок	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ маравирок	Коррекция дозы не требуется.
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
усиленные ритонавиром [†] ингибиторы протеазы (ИП) (атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, саквинавир, типранавир)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента CYP3A) ↔ усиленные ритонавиром ИП	Коррекция дозы не требуется.
усиленные кобициклатом ИП (дарунавир, атазанавир)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование	Коррекция дозы не требуется.

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 Пивелтра
	изофермента CYP3A) ↔ усиленные кобицистатом ИП	
Ингибиторы интегразы ВИЧ		
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.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ		
тенофовира дизопроксил	↔ доравирин	Коррекция дозы не

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 Пивелтра
(245 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	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.
Иммуносупрессанты		
такролимус сиролимус	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↓ такролимус, сиролимус	Необходимо проводить мониторинг концентрации такролимуса и сиролимуса в крови,

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 Пивелтра
	(Индукция изофермента CYP3A)	поскольку может потребоваться коррекция их дозы.
Ингибиторы киназы ВИЧ		
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).
Опиоидные анальгетики		
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.
Пероральные контрацептивы		
0,03 мг этинилэстрадиола/0,15 мг левоноргестрела однократно доравирин 100 мг один раз в сутки	↔ этинилэстрадиол AUC 0,98 (0,94;1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87)	Коррекция дозы не требуется.

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 Пивелтра
	↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	
норгестимат/этинилэстрадиол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ норгестимат/ этинилэстрадиол	Коррекция дозы не требуется.
Усилители фармакокинетики		
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.
Психостимуляторы		
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).
Седативные / снотворные средства		
мидазолам (2 мг однократно, доравирин 120 мг один раз в сутки)	↓ мидазолам AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Коррекция дозы не требуется.

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 Пивелтра
Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
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, AUC₀₋₂₄ для приема один раз в сутки. † Это взаимодействие было изучено только с ритонавиром.		

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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

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

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 4.8.). Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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>Психические нарушения</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
Частота неизвестна	токсический эпидермальный некролиз*
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной 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 аспартатаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови
* данная нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения. 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

Описание отдельных нежелательных реакций

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

Сообщалось о тяжелых нежелательных реакциях со стороны кожи, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), при применении схем, содержащих доравирин (см. раздел 4.4.).

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может развиваться воспалительная 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 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Уполномоченная организация: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AG06.

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

Механизм действия

Доравирин представляет собой пиридиновый нуклеозидный 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 (А, А1, АЕ, АG, В, ВF, С, 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, невриапином или рилпивирин; нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовира

дизопроксолом 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, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L и Y318F. Замены V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L и Y318F приводили к снижению чувствительности к доравирину от 3,4 до 70 раз. Y318F в сочетании с V106A, V106M, V108I или F227C вызывала более выраженное снижение чувствительности к доравирину, чем одиночная Y318F, которая приводила к 10-кратному снижению чувствительности к доравирину.

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 В, V106A или М – в подтипах А и С. Впоследствии мутации F227 (L/C/V) или L234I возникли в дополнение к заменам 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, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

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+	DRV+ r +	DOR/TDF/3TC	EFV/TDF/FTC

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

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

Взрослые пациенты с вирусологической супрессией

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

В клиническом исследовании DRIVE-SHIFT у пациентов не развилась генотипическая или фенотипическая резистентность к доравирину, ламивудину или тенофовира дизопроксилу в течение первых 48 недель (немедленный переход, N=447) или 24 недель (отсроченный переход, N=209) терапии препаратом Делстриго. У одного пациента развилась мутация ОТ M184M/I и фенотипическая резистентность к ламивудину и тенофовира дизопроксилу во время лечения согласно исходному режиму. Ни у одного из 24 пациентов (11 в группе немедленного перехода, 13 в группе отсроченного перехода) с исходными мутациями ННИОТ (ОТ K103N, G190A или Y181C) не наблюдалось вирусологической

неэффективности в течение 48 недель или на момент прекращения лечения.

Перекрестная резистентность

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 комбинации 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Влияние пищи при пероральном приеме

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

Фармакокинетика доравирина изучалась у здоровых добровольцев и

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

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

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 4.2.).

Пациенты с нарушением 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 4.2.).

Лица пожилого возраста

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

Пол

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

Раса

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

Дети

Фармакокинетика и рекомендации по режиму дозирования препарата Пивелтра у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены (см. раздел 5.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Гипромеллозы ацетат сукцинат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

Триацетин

Воск карнаубский

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной из алюминиевой фольги, закрытый полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми и содержащий один влагопоглощающий контейнер с силикагелем. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную. С целью контроля первого вскрытия на пачку картонную наклеивают самоклеящиеся стикеры.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

На территории Российской Федерации

Российская Федерация

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

На территории Республики Казахстан

Швейцария

Мерк Шарп и Доум ИДЕА ГмбХ, Швейцария

Трибшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцария

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

На территории Российской Федерации

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия 119021

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

электронная почта: dpoc.russia@msd.com

На территории Республики Казахстан

ТОО «АНКОР Персонал Центральная Азия»

г. Алматы, пр. Достык, 38, бизнес-центр “Кен Дала”, 3 этаж, офис 302С

тел: +7 (727) 330-42-66

электронная почта: dpoccis2@msd.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Пивелтра доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.