

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1).

Фармакодинамика*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 (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 В, V106A или М – в подтипах А и С. 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+r+ НИОТ* (383)	DOR/TDF/ЗТС (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Проведено генотипирование, n	15	18	32	33
Генотипическая резистентность к				
DOR или контроль (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
НИОТ	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/ЗТС (50); НИОТ в группе DRV+r: FTC/TDF (335) или ABC/ЗТС (48).
 **Пациенты получали FTC/TDF.
 DOR = доравирин; ABC = абакавир; FTC = эмтрицитабин; DRV = дарунавир; EFV = эфавиренз; r = ритонавир; ЗТС = ламивудин; TDF = тенофовира дизопроксила фумарат.

Возникшие в связи с приемом доравирин 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 OT 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 (OT 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 OT, 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 этривируну на основании анализа Phenosense компании Monogram (Monogram Phenosense).

Фармакокинетика

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

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 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.

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 доравирина у здоровых добровольцев и ВИЧ-1 инфицированных пациентов клинически значимых расовых различий фармакокинетики доравирина 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 P450 CYP3A (из-за значительного снижения концентрации доравирина 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 С 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, телотристан 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.

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

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 CYP3A (такими как: дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафциллин, модафинил, телотригат 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 аспаргатаминотрансферазы, 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 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 «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на доравирин

Доравирин преимущественно метаболизируется изоферментом СУР3А, и лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют изофермент СУР3А, влияют на клиренс доравирин (см. раздел «Фармакокинетика»). Препарат Пивелтра противопоказан при совместном применении с лекарственными препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента СУР3А, 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 СУР3А 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 СУР3А не изучалось, но ожидается снижение концентрации доравирин. В случае если совместного применения препарата Пивелтра с другими умеренными индукторами изофермента СУР3А (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 СУР3А может привести к повышению концентрации доравирин в плазме крови. Однако при совместном приеме препарата Пивелтра с ингибиторами СУР3А коррекция дозы не требуется.

Влияние доравирин 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 доравирин 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 доравирин 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.
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.	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: ↔ лизиноприл	
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: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
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	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
	↔ ситаглиптин	
Противодиазепинол-содержащие средства		
телотристан 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 (600 мг однократно, доравирин 100 мг однократно)	↔ доравирин AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Совместное применение противопоказано.
Многократный прием рифампина (600 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	↓ 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)	

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
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. 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).
Противогрибковые средства из класса азолов		
кетоконазол	↑ доравирин AUC 3,06 (2,85; 3,29)	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
(400 мг один раз в сутки, доравирин 100 мг однократно)	C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (Индукция изофермента CYP3A)	
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 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).

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
Противовирусные препараты, действующие на вирус гепатита С		
Элбасвир + grazопревир (50 мг элбасвира один раз в сутки + 200 мг grazопревира 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 СУР3А) ↔ элбасвир AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazопревир 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 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C _{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Коррекция дозы не требуется.
софосбувир / велпатасвир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
софосбувир	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	
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. Ожидается: ↔ доравирин	Коррекция дозы не требуется.
Растительные препараты		
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин (Индукция изофермента CYP3A)	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (ВИЧ) средства		

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
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 СУР3А) ↔ усиленные ритонавиром ИП	Коррекция дозы не требуется.
усиленные кобицистатом ИП (дарунавир, атаканавир)	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента СУР3А) ↔ усиленные кобицистатом ИП	Коррекция дозы не требуется.
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	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 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Ингибирование БЦРП)	
ралтегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ доравирин ↔ ралтегравир	Коррекция дозы не требуется.
усиленный ритонавиром[†] элвитегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента СУР3А) ↔ элвитегравир	Коррекция дозы не требуется.
усиленный кобицистатом элвитегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ доравирин (Ингибирование изофермента СУР3А) ↔ элвитегравир	Коррекция дозы не требуется.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ		
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)	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
	C_{\max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ тенофовир AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{\max} 1,17 (0,96; 1,42)	
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 (Индукция изофермента CYP3A)	Необходимо проводить мониторинг концентрации такролимуса и сиролимуса в крови, поскольку может потребоваться коррекция их дозы.
Ингибиторы киназы ВИЧ		
дабрафениб	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ доравирин	Необходимо исключить совместное применение. В случае если совместного применения нельзя избежать, следует

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)	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 наллоксон	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) ↑ 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.
Усилители фармакокинетики		

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
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.
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		

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 _{0-∞} для однократной дозы, AUC ₀₋₂₄ для приема один раз в сутки. † Это взаимодействие было изучено только с ритонавиром.		

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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 «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 CYP3A

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* (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.

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 крышечкой 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

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»

