



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛП-005570

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Общество с ограниченной ответственностью "МСД Фармасьютикалс" (ООО "МСД Фармасьютикалс"), Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	04.06.2019
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	29.02.2024
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Пивелтра
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Доравирин
Лекарственная форма	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дозировка	100 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
доравирин 100 мг, вспомогательные вещества (магния стеарат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллозы ацетата сукцинат, пленочная оболочка (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин), воск карнаубский)	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (флакон) 30 x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП-005570-040619

053602

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	МСД Интернэшнл ГмбХ, Ирландия/MSD International GmbH, Ireland
Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland	
<i>Первичная упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	

Первый заместитель Министра


 (подпись)

 М.П.

В.С. Фисенко

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пивелтра

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</p> <p>Препарат Пивелтра представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1).</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>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.</p> <p>Противовирусная активность в клеточной культуре</p> <p>Доравирин демонстрировал значение EC_{50} $12,0 \pm 4,4$ нмоль/л против лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при</p>	<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</p> <p>Препарат Пивелтра представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1).</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>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.</p> <p>Противовирусная активность в клеточной культуре</p> <p>Доравирин демонстрировал значение EC_{50} $12,0 \pm 4,4$ нмоль/л против лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при</p>

<p>тестировании в присутствии 100% сыворотки здорового человека с использованием репортерных клеток МТ4-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.</p>	<p>тестировании в присутствии 100% сыворотки здорового человека с использованием репортерных клеток МТ4-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.</p>
<p>Противовирусная активность в комбинации с другими лекарственными препаратами против ВИЧ</p>	<p>Противовирусная активность в комбинации с другими лекарственными препаратами против ВИЧ</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Резистентность</p>	<p>Резистентность</p>
<p><i>В клеточной культуре</i></p>	<p><i>В клеточной культуре</i></p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>

<p>Наблюдавшиеся возникшие аминокислотные замены в обратной транскриптазе (ОТ) включали: V106A, V106I, V106M, V108I, H221Y, F227C, F227L, F227V, M230I, L234I, P236L и Y318F. В исследованиях <i>in vitro</i> 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).</p> <p><i>В клинических исследованиях</i></p> <p><i>Терапия взрослых пациентов, ранее не получавших лечения</i></p> <p>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.</p> <p>Следующие связанные с резистентностью <i>de novo</i> мутации замены наблюдались в</p>	<p>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.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> 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).</p> <p><i>В клинических исследованиях</i></p> <p><i>Терапия взрослых пациентов, ранее не получавших лечения</i></p> <p>Клинические исследования 3 фазы DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD включали ранее не получавших лечения пациентов (n = 747), следующие мутации замены ННИОТ являлись критериями</p>
<p>Следующие связанные с резистентностью <i>de novo</i> мутации замены наблюдались в</p>	<p>Следующие связанные с резистентностью <i>de novo</i> мутации замены наблюдались в</p>

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 /3TC (364)	EFV/T DF/FT C (364)
Проведено генотипирование, n	15	18	32	33
Генотипическая резистентность к				
DOR или контроль (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
НИОТ только	2**	0	6	5
M184I/V	2	0	4	4
только	0	0	1	0
K65R	0	0	1	1
K65R + M184I/V				

*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;

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+ НИОТ * (383)	DRV+ r+ НИОТ * (383)	DOR /TDF /3TC (364)	EFV/T DF/FT C (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)

FTC = эмтрицитабин; DRV = дарунавир;
EFV = эфавиренз; r = ритонавир;
3TC = ламивудин; TDF = тенофовира
дизопроксила фумарат.

НИОТ	2**	0	6	5
только	2	0	4	4
M184I/V	0	0	1	0
только	0	0	1	1
K65R				
K65R +				
M184I/V				

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-

*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 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

<p>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.</p> <p>Перекрестная резистентность</p> <p>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.</p> <p>Лабораторные штаммы ВИЧ-1, несущие наиболее характерные для ННИОТ мутации резистентности (замены) K103N,</p>	<p>мутаций замен в OT 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.</p> <p>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.</p> <p>Перекрестная резистентность</p> <p>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</p>
--	--

<p>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 <i>in vitro</i> доравирин был способен ингибировать следующие мутации резистентности (замены), связанные с ННИОТ: K103N, Y181C и G190A в клинически значимых концентрациях.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Возникшие после начала лечения мутации, связанные с резистентностью к доравирину, могут обуславливать перекрестную резистентность к</p>	<p>точка снижения чувствительности в результате связанных с ННИОТ мутаций резистентности (замены), которая ассоциирована со снижением клинической эффективности, установлена не была.</p> <p>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 <i>in vitro</i> доравирин был способен ингибировать следующие мутации резистентности (замены), связанные с ННИОТ: K103N, Y181C и G190A в клинически значимых концентрациях.</p> <p>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.</p> <p>Другие установленные ННИОТ замены характеризовались 5 - 10 кратным снижением чувствительности (G190S (5,7),</p>
---	---

<p>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).</p>	<p>K103N/P225H (7,9), VI08I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клиническая значимость снижения чувствительности в 5-10 раз неизвестна.</p>
<p>Фармакокинетика</p>	<p>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).</p>
<p>Влияние пищи при пероральном приеме</p>	<p>Фармакокинетика доравирину изучалась у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Фармакокинетика доравирину 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 доравирину в равновесном состоянии после приема в дозе 100 мг один раз в сутки ВИЧ-1-инфицированными пациентами на</p>
<p>Прием таблетки 100 мг доравирину одновременно с пищей с высоким содержанием жиров здоровыми добровольцами приводил к увеличению AUC и C_{24} доравирину на 16% и 36% соответственно, при незначительном влиянии на C_{max}.</p>	<p>Фармакокинетика</p>
<p>Фармакокинетика доравирину изучалась у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов.</p>	<p>Влияние пищи при пероральном приеме</p>
<p>Фармакокинетика доравирину является сходной у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов.</p>	<p>Прием таблетки 100 мг доравирину одновременно с пищей с высоким содержанием жиров здоровыми добровольцами приводил к увеличению AUC и C_{24} доравирину на 16% и 36% соответственно, при незначительном влиянии на C_{max}.</p>
<p>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}.</p>	<p>Фармакокинетика доравирину изучалась у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов.</p>
<p>Фармакокинетические показатели доравирину в равновесном состоянии после приема в дозе 100 мг один раз в сутки ВИЧ-1-инфицированными пациентами на</p>	<p>Фармакокинетика доравирину является сходной у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов.</p>

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 доравирин составляет примерно 64% для таблетки 100 мг.

Распределение

На основании внутривенного (в/в) введения микродозы объем распределения доравирин 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}) доравирин составляет около 15 часов. Доравирин в основном элиминируется посредством окислительного метаболизма,

Равновесное состояние обычно достигалось ко второму дню при приеме один раз в сутки, с коэффициентом накопления от 1,2 до 1,4 для AUC₀₋₂₄, C_{max} и C₂₄. Фармакокинетические показатели доравирин в равновесном состоянии после приема в дозе 100 мг один раз в сутки ВИЧ-1-инфицированными пациентами на основании популяционно-фармакокинетического анализа приведены ниже.

Параметр GM (%CV)	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 доравирин составляет примерно 64% для таблетки 100 мг.

Распределение

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

Метаболизм

<p>опосредованного изоферментом СУРЗА. 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.</p> <p>Нарушение функции почек</p> <p>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»).</p> <p>Нарушение функции печени</p> <p>Доравирин в основном метаболизируется и выводится печенью. Не отмечено клинически значимых различий в</p>	<p>На основании данных <i>in vitro</i> доравирин преимущественно метаболизируется посредством изоферментов СУРЗА.</p> <p>Выведение</p> <p>Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) доравирина составляет около 15 часов. Доравирин в основном элиминируется посредством окислительного метаболизма, опосредованного изоферментом СУРЗА. 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.</p> <p>Нарушение функции почек</p> <p>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</p>
--	---

<p>фармакокинетики 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»).</p> <p>Пожилые</p> <p>В исследовании I 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.</p> <p>Пол</p> <p>Клинически значимых различий фармакокинетики доравирина между мужчинами и женщинами выявлено не было.</p> <p>Пациенты детского возраста</p> <p>Фармакокинетика и рекомендации по режиму дозирования препарата Пивелтра у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены (см. раздел «Фармакодинамика»).</p>	<p>терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе (см. раздел «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»).</p> <p>Нарушение функции печени</p> <p>Доравирин в основном метаболизируется и выводится печенью. Не отмечено клинически значимых различий в фармакокинетики 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»).</p> <p>Пожилые</p> <p>В исследовании I 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.</p> <p>Пол</p> <p>Клинически значимых различий фармакокинетики доравирина между мужчинами и женщинами выявлено не</p>
---	--

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.

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

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.

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 при применении доравирина совместно с 2 НИОТ, выявленные в клинических исследованиях фазы 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT и DRIVE AHEAD) и в ходе постмаркетингового наблюдения, перечислены ниже в зависимости от класса систем органов организма и частоты. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в

(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 .

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 $< 1/100$), редкие (от 1/10000 до $< 1/1000$) 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>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

	нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта ⁷		<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Редкие	болезненный позыв на испражнение		Частые	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе ⁴ , рвота	
Частые	сыпь ⁸		Нечастые	
Нечастые	зуд		запор, дискомфорт в животе ⁵ , вздутие живота, диспепсия, кашицеобразный стул ⁶ , нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта ⁷	
Редкие	аллергический дерматит, розацеа		Редкие	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>			болезненный позыв на испражнение	
Нечастые	миалгия, артралгия		<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Редкие	скелетно-мышечная боль		Частые	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			сыпь ⁸	
Редкие	острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, мочекаменная болезнь		Нечастые	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			зуд	
Частые	усталость		Редкие	
Нечастые	астения, недомогание		аллергический дерматит, розацеа	
Редкие	боль в груди, озноб, боль, жажда		Частота неизвестна	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			токсический эпидермальный некролиз*	
Частые	повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹		<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечастые	повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина		Нечастые	
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови		миалгия, артралгия	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			Редкие	
Частые	повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹		скелетно-мышечная боль	
Нечастые	повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина		<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови		Редкие	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, мочекаменная болезнь	
Частые	усталость		<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Нечастые	астения, недомогание		Частые	
Редкие	боль в груди, озноб, боль, жажда		усталость	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			Нечастые	
Частые	повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹		астения, недомогание	
Нечастые	повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина		Редкие	
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови		боль в груди, озноб, боль, жажда	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Частые	повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹		Частые	
Нечастые	повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина		повышение активности аланинаминотрансферазы ⁹	
Редкие	повышение активности креатинфосфокиназы в крови		Нечастые	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			повышение активности липазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности амилазы, снижение концентрации гемоглобина	
Частые	усталость		Редкие	
Нечастые	астения, недомогание		повышение активности креатинфосфокиназы в	
Редкие	боль в груди, озноб, боль, жажда			

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»).

крови

* данная нежелательная реакция была выявлена в ходе постмаркетингового 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 «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

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»).

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

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

<p>класса ННИОТ, отсутствуют.</p> <p>Использование с индукторами изофермента СУРЗА</p> <p>Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Пивелтра совместно с лекарственными препаратами, которые могут уменьшать экспозицию доравирина (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).</p> <p>Синдром восстановления иммунитета</p> <p>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 <i>Mycobacterium avium</i>, цитомегаловирус, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> (РСР) или туберкулез), что может потребовать дополнительной оценки и лечения.</p> <p>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.</p> <p>Лактоза</p>	<p>класса ННИОТ, отсутствуют.</p> <p>Тяжелые реакции со стороны кожи</p> <p>Сообщалось о тяжелых реакциях со стороны кожи, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), при постмаркетинговом применении схем, содержащих доравирин (см. раздел «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ»).</p> <p>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.</p> <p>Использование с индукторами изофермента СУРЗА</p> <p>Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Пивелтра совместно с лекарственными препаратами, которые могут уменьшать экспозицию доравирина (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).</p> <p>Синдром восстановления иммунитета</p> <p>Синдром иммунной реактивации был описан у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Во время начальной фазы комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с ответом со стороны</p>
---	--

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

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.

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



Птушко О.Т.