

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

Эдюрант, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рилпивирин

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг рилпивирин (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 56 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «ТМС» на одной стороне и «25» на другой стороне.

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

Препарат Эдюрант в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами показан к применению для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), у взрослых пациентов и подростков (в возрасте 12 лет и старше) ранее не получавших антиретровирусную терапию с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 $\leq 100\,000$ копий/мл.

При применении препарата Эдюрант следует руководствоваться результатами генотипического анализа на резистентность (см. раздел 4.4 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт в терапии ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Эдюрант составляет одну таблетку дозировкой 25 мг один раз в сутки. Препарат Эдюрант **должен приниматься во время еды** (см. раздел 5.2).

Коррекция дозы

Для пациентов, принимающих совместно препарат рифабутин, доза препарата Эдюрант должна быть увеличена до 50 мг (две таблетки дозировкой 25 мг) один раз в сутки. После отмены терапии рифабутином, доза препарата Эдюрант должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5).

Пропущенная доза

Если пациент пропустил дозу препарата Эдюрант и прошло не более 12 часов от обычного времени приема таблеток, пациент должен ~~принять препарат с пищей как можно скорее и~~ далее продолжить прием таблеток согласно обычному графику. Если пациент пропустил дозу препарата Эдюрант и прошло более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следует продолжить прием таблеток согласно обычному графику.

При возникновении у пациента рвоты в течение 4 часов после приема препарата Эдюрант следует принять еще одну таблетку совместно с пищей. Если у пациента возникла рвота спустя более 4 часов после приема препарата, дополнительную дозу препарата Эдюрант принимать не следует; следующая таблетка принимается согласно обычному графику.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Информация о применении препарата Эдюрант у пациентов старше 65 лет ограничена. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2). В данной популяции препарат Эдюрант следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Действие препарата Эдюрант в основном изучалось у пациентов с нормальной функцией почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы рилпивирин не требуется. Рилпивирин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек комбинацию рилпивирин с сильным ингибитором СУР3А (т.е., усиленный ритонавиром ингибитор протеазы ВИЧ) следует применять только в том случае, если польза от лечения превышает возможный риск (см. раздел 5.2).

В результате приема рилпивирин отмечалось незначительное раннее повышение уровня креатинина в сыворотке крови, которое оставалось стабильным в течение продолжительного времени и не считалось клинически значимым (см. раздел 4.8).

Пациенты с нарушением функции печени

Информация о применении препарата Эдюрант у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по Чайлд-Пью) ограничена. Пациентам с легкой или средней степенью нарушения функции печени коррекция дозы не требуется. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Применение препарата Эдюрант у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось. Поэтому препарат Эдюрант не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эдюрант у детей в возрасте менее 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Беременность

Во время беременности наблюдались более низкие концентрации рилпивирин, поэтому следует тщательно контролировать вирусную нагрузку. В качестве альтернативы можно рассмотреть переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРТ) (см. разделы 4.4, 4.6, 5.1 и 5.2).

Способ применения

Препарат Эдюрант должен приниматься перорально, однократно в день **во время еды** (см. раздел 5.2). Рекомендуется проглатывать ~~таблетку, покрытую пленочной оболочкой,~~ целиком, запивая водой и не разжевывать или измельчать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к рилпивирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Препарат Эдюрант не следует принимать совместно со следующими лекарственными препаратами в связи с вероятностью значительного снижения концентрации рилпивирин в плазме крови (вследствие индукции ферментов CYP3A или повышения pH желудка), которое может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант (см. раздел 4.5):

- противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин;
- противотуберкулезные препараты: рифампицин, рифапентин;
- ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол;
- системный глюкокортикоид дексаметазон, за исключением лечения однократной дозой;
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с применением антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи половым путем, нельзя исключать остаточный риск. С целью предотвращения передачи ВИЧ-инфекции следует принять меры предосторожности в соответствии с требованиями, установленными национальным законодательством.

Вирусологическая неудача лечения и развитие резистентности

Действие препарата Эдюрант не оценивалось у пациентов с вирусологической неудачей на любой предшествующей антиретровирусной терапии. Приведенным в разделе 5.1 перечнем мутаций, ассоциированных с резистентностью к рилпивирину, следует руководствоваться только в случае назначения препарата Эдюрант пациентам, которые ранее не получали антиретровирусного лечения.

По результатам анализа эффективности на основании объединённых данных до недели 96 из исследований III фазы у взрослых пациентов, у получавших рилпивирин пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 >100 000 копий/мл риск вирусологической неудачи был выше (18,2% для рилпивирин по сравнению с 7,9% для эфавиренза) по сравнению с пациентами с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 ≤100 000 копий/мл (5,7% для рилпивирин по сравнению с 3,6% для эфавиренза). Более высокий риск вирусологической неудачи у пациентов в группе рилпивирин наблюдался в первые 48 недель этих исследований (см. раздел 5.1). У пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 >100 000 копий/мл и вирусологической неудачей наблюдалась более высокая частота возникшей во время лечения резистентности к классу ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). В популяции пациентов с вирусологической неудачей мутации, ассоциированные с резистентностью к ламивудину/эмтрицитабину, чаще возникали в группе рилпивирин по сравнению с группой эфавиренза (см. раздел 5.1).

Результаты, полученные у подростков (от 12 до менее 18 лет) в исследовании TMC278-C213, в целом согласовывались с приведёнными выше результатами (подробные сведения представлены в разделе 5.1).

Лечение рилпивирином следует назначать только тем подросткам, которые с высокой степенью вероятности будут иметь хорошую приверженность к антиретровирусной терапии, поскольку субоптимальная приверженность может привести к развитию резистентности и к потере будущих вариантов лечения.

Как и в случае с другими антиретровирусными лекарственными препаратами, при приеме препарата Эдюрант следует руководствоваться результатами тестирования на резистентность.

Сердечно-сосудистая система

Высокие дозы рилпивирин (75 мг и 300 мг один раз в сутки) ассоциировались с удлинением скорректированного интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.5, 4.8 and 5.2). Препарат Эдюрант в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на скорректированный интервал QT. Препарат Эдюрант следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Синдром иммунной реактивации

К началу комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены и вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев начала КАРТ. Значимые примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную (*Pneumocystis jirovecii*) пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, назначить лечение.

Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний (таких как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) и аутоиммунный гепатит) на фоне синдрома иммунной реактивации. Однако, срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.8).

Беременность

Эдюрант следует принимать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск. На фоне терапии рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки во время беременности наблюдались более низкие концентрации рилпивирин. В исследованиях фазы 3 низкая концентрация рилпивирин, аналогичная концентрации, наблюдавшейся во время беременности, сопровождалась повышенным риском вирусологической неудачи, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.2). В качестве альтернативы возможен переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРТ).

Важная информация относительно некоторых ингредиентов препарата Эдюрант

Препарат Эдюрант содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на концентрацию рилпивирин

Рилпивирин в основном метаболизируется с участием цитохрома P450 (CYP)3A. Таким образом, лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3A, могут повлиять на клиренс рилпивирин (см. раздел 5.2). Совместное применение рилпивирин и лекарственных препаратов, способных индуцировать CYP3A, приводит к снижению плазменных концентраций рилпивирин, что может привести к снижению терапевтического эффекта рилпивирин.

Совместное применение рилпивирин и лекарственных препаратов, которые ингибируют CYP3A, может привести к повышению плазменных концентраций рилпивирин.

Совместное применение рилпивирин и лекарственных препаратов, повышающих pH желудка, может привести к снижению плазменных концентраций рилпивирин, что может потенциально привести к снижению терапевтического эффекта препарата Эдюрант.

Влияние рилпивирин на другие лекарственные средства

Маловероятно, что рилпивирин, принимаемый в дозе 25 мг один раз в день, оказывает клинически значимый эффект на концентрацию лекарственных препаратов, метаболизируемых ферментами CYP.

Рилпивирин ингибирует P-гликопротеин *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC₅₀) составляет 9.2 мкмоль). В клинических исследованиях не выявлено существенного влияния рилпивирин на фармакокинетику дигоксина. Однако, не следует полностью исключать способность рилпивирин повышать концентрацию других препаратов, которые транспортируются с участием P-гликопротеина и более чувствительны к ингибированию P-гликопротеина кишечника (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортера MATE-2K *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC₅₀) составляет <2.7 нмоль). Клиническое значение данного наблюдения в настоящее время неизвестно.

Установленные и предполагаемые взаимодействия с определенными антиретровирусными и не антиретровирусными лекарственными препаратами представлены в таблице 1.

Таблица взаимодействий

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

Лекарственные взаимодействия между рилпивирин и совместно применяемыми лекарственными препаратами представлены в таблице 1 (повышение обозначается как «↑», понижение как «↓», отсутствие изменений как «↔», не применимо как «НП», доверительный интервал как «ДИ»).

Таблица 1: Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы		
Лекарственные препараты в соответствии с терапевтической областью	Лекарственные взаимодействия, среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации относительно совместного приема
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА		
Антиретровирусные средства		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ/ Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (Н[т]ИОТ) ВИЧ		

Диданозин* [#] 400 мг один раз в день	диданозин AUC ↑ 12 % диданозин C _{min} НП диданозин C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать, как минимум, за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина.
Тенофовира дизопроксил * [#] 245 мг один раз в день	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C _{min} ↑ 24 % тенофовир C _{max} ↑ 19 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не предполагается.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ</i>		
ННИОТ (делавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Не изучалось.	Не рекомендуется принимать рилпивирин совместно с другими ННИОТ.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ – прием совместно с низкой дозой ритонавира</i>		
Дарунавир/ритонавир* [#] 800/100 мг один раз в день	дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% (ингибирование ферментов СУР3А)	Совместное применение рилпивирина с ингибиторами протеазы (усиленные низкой дозой ритонавира) приводит к увеличению концентрации рилпивирина в плазме, однако коррекции дозы не требуется.
Лопинавир/ ритонавир (мягкие желатиновые капсулы)* [#] 400/100 мг два раза в день	лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↓ 11% лопинавир C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↑ 52% рилпивирин C _{min} ↑ 74% рилпивирин C _{max} ↑ 29% (ингибирование ферментов СУР3А)	
Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ ритонавир)	Не изучалось.	
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ – без совместного приема низкой дозы ритонавира</i>		
Фармакологически не усиленные ингибиторы протеаз (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина в плазме крови. (ингибирование ферментов СУР3А)	Коррекции дозы не требуется.
<i>Антагонисты CCR5</i>		

Маравирок	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Коррекции дозы не требуется.
Ингибитор переноса цепи интегразой ВИЧ		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9% ралтегравир C _{min} ↑ 27 % ралтегравир C _{max} ↑ 10 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Коррекции дозы не требуется.
Симепревир*	симепревир AUC ↔ симепревир C _{min} ↔ симепревир C _{max} ↑ 10% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 25% рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Ожидается значимое снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с данными противосудорожными средствами, так как это может привести к снижению терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ		
Кетоконазол* [#] 400 мг один раз в день	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C _{min} ↓ 66% кетоконазол C _{max} ↔ (индукция CYP3A вследствие приема высоких доз рилпивирин в исследовании) рилпивирин AUC ↑ 49% рилпивирин C _{min} ↑ 76% рилпивирин C _{max} ↑ 30% (ингибирование ферментов CYP3A)	При применении рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки совместно с кетоконазолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата Эдюрант с противогрибковыми препаратами группы азолов	Коррекции дозы не требуется.

	<p>может наблюдаться повышение концентрации рилпивирин в плазме крови.</p> <p>(ингибирование ферментов СYP3A)</p>	
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
<p>Рифабутин* 300 мг один раз в день[†]</p> <p>300 мг один раз в день (+ 25 мг рилпивирин один раз в день)</p> <p>300 мг один раз в день (+ 50 мг рилпивирин один раз в день)</p>	<p>рифабутин AUC ↔ рифабутин C_{min} ↔ рифабутин C_{max} ↔ 25-<i>O</i>-дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25-<i>O</i>-дезацетил-рифабутин C_{min} ↔ 25-<i>O</i>-дезацетил-рифабутин C_{max} ↔</p> <p>рилпивирин AUC ↓ 42% рилпивирин C_{min} ↓ 48% рилпивирин C_{max} ↓ 31%</p> <p>рилпивирин AUC ↑ 16 %* рилпивирин C_{min} ↔* рилпивирин C_{max} ↑ 43%*</p> <p>*по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин в сутки</p> <p>(индукция ферментов СYP3A)</p>	<p>В случае совместного применения рилпивирин с рифабутином, доза рилпивирин должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза рилпивирин должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки.</p>
<p>Рифампицин*# 600 мг один раз в день</p>	<p>рифампицин AUC ↔ рифампицин C_{min} НП рифампицин C_{max} ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-дезацетил-рифампицин C_{min} НП 25-дезацетил-рифампицин C_{max} ↔ рилпивирин AUC ↓ 80% рилпивирин C_{min} ↓ 89% рилпивирин C_{max} ↓ 69%</p> <p>(индукция ферментов СYP3A)</p>	<p>Рилпивирин не должен применяться в комбинации с рифампицином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).</p>
<p>Рифапентин</p>	<p>Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови.</p> <p>(индукция ферментов СYP3A)</p>	<p>Рилпивирин не должен применяться в комбинации с рифапентином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).</p>

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирин. (ингибирование ферментов СУРЗА)	По возможности следует рассмотреть применение альтернативного препарата, такого как азитромицин.
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ		
Дексаметазон (системное применение, за исключением применения однократной дозы)	Не изучалось. Ожидается дозозависимое снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов СУРЗА)	Не следует применять рилпивирин в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме применения однократной дозы), поскольку одновременное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительной терапии.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол* [#] 20 мг один раз в день	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C _{min} НП омепразол C _{max} ↓ 14% рилпивирин AUC ↓ 40% рилпивирин C _{min} ↓ 33% рилпивирин C _{max} ↓ 40% (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).
Лансопризол Рабепразол Пантопризол Эзомепразол	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Фамотидин* [#] однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирин	рилпивирин AUC ↓ 9% рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↔	Рилпивирин в комбинации с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов следует применять с особой осторожностью.
Фамотидин* [#] однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа до рилпивирин	рилпивирин AUC ↓ 76% рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↓ 85% (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	Могут применяться только блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов, которые могут приниматься один раз в день. Должен соблюдаться строгий график приема, блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов следует принимать как минимум за 12 часов до или через 4 часа после
Фамотидин* [#] однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 часа до	рилпивирин AUC ↑ 13% рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↑ 21%	

рилпивирин		приема рилпивирин.
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не изучалось (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	
АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА		
Антацидные средства (например, гидроксид алюминия или магнезия, карбонат кальция)	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	Рилпивирин в комбинации с антацидными средствами следует применять с особой осторожностью. Антациды следует принимать как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирин.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон* 60-100 мг один раз в день, индивидуально подобранная доза	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 22% R(-) метадон C _{max} ↓ 14% рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↔* * на основе исторического контроля	Коррекции доз не требуется при инициации совместного приема метадона с рилпивирин. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов поддерживающая терапия метадон может потребовать коррекции дозы.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C _{min} НП дигоксин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатран этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатран в плазме не может быть исключен. (ингибирование Р-гликопротеина в стенке кишечника)	Комбинацию рилпивирин с дабигатран этексилатом следует применять с осторожностью.
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин* (однократная доза 850 мг)	метформин AUC ↔ метформин C _{min} НП метформин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться совместно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).

АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол ^{*#} 500 мг однократная доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C _{min} НП парацетамол C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 26% рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол* 0,035 мг один раз в день Норэтиндрон* 1 мг один раз в день	этинилэстрадиол AUC ↔ этинилэстрадиол C _{min} ↔ этинилэстрадиол C _{max} ↑ 17% норэтиндрон AUC ↔ норэтиндрон C _{min} ↔ норэтиндрон C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↔* * на основе исторического контроля	Коррекции дозы не требуется.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин ^{*#} 40 мг один раз в день	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C _{min} ↓ 15% аторвастатин C _{max} ↑ 35% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↓ 9%	Коррекции дозы не требуется.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Силденафил ^{*#} 50 мг однократная доза	силденафил AUC ↔ силденафил C _{min} НП силденафил C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Варденафил Тадалафил	Не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.

* Взаимодействие между рилпивиринином и лекарственным препаратом изучалось в ходе клинического исследования. Все остальные представленные лекарственные взаимодействия носят теоретический характер.

Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось с дозой рилпивиринина, превышающей рекомендуемую, для оценки максимального эффекта на совместно принимаемый лекарственный препарат. Рекомендации по дозированию относятся к рекомендуемой дозе рилпивиринина 25 мг один раз в день.

† Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось с дозой рилпивиринина, превышающей рекомендуемую.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном фармакодинамическом взаимодействии рилпивиринина и лекарственных препаратов, удлиняющих скорректированный интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых выяснилось, что высокие дозы рилпивиринина (75 мг и 300 мг один раз в день) удлиняют скорректированный интервал QT на электрокардиограмме (см. раздел 5.1). Препарат Эдюрант следует применять с осторожностью в сочетании с

препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся данные (от 300 до 1000 исходов беременности) по применению рилпивирин у беременных женщин свидетельствуют о том, что рилпивирин не вызывает пороков развития и не оказывает токсического действия на организм плода / новорожденного (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2). Во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирин, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать.

В исследованиях на животных не было выявлено признаков репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Применение рилпивирин во время беременности может рассматриваться, в случае необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. У крыс рилпивирин экскретируется в молоко. Как в связи с наличием риска заражения ВИЧ-инфекцией, так и в связи с вероятностью развития нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует рекомендовать отказаться от грудного вскармливания во время приема рилпивирин.

Фертильность

Данные о влиянии рилпивирин на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не было обнаружено клинически значимых эффектов в отношении фертильности (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Эдюрант не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, у некоторых пациентов на фоне терапии препаратом Эдюрант наблюдались утомляемость, головокружение и сонливость. Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортным средством или использовать механизмы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В программе клинических разработок [1368 пациентов в контролируемых исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE)] у 55,7% участников была отмечена по крайней мере одна нежелательная лекарственная реакция (см. раздел 5.1). Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) ($\geq 2\%$), интенсивность которых была по крайней мере умеренной, включали депрессию (4,1%), головную боль (3,5%), бессонницу (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в животе (2,0%). Наиболее частые серьезные связанные с терапией НЛР были зарегистрированы у 7 (1,0%) пациентов, получавших рилпивирин. Медиана длительности терапии у пациентов из группы рилпивирин и эфавиренза была равна 104,3 и 104,1 недели, соответственно. Большинство НЛР возникали в первые 48 недель лечения.

Определённые возникшие во время лечения клинические лабораторные отклонения (степени 3 или 4), которые расценивались как НЛР, и были зарегистрированы у пациентов, получавших Эдюрант, включали повышение уровня панкреатической амилазы (3,8%), повышение АСТ (2,3%), повышение АЛТ (1,6%), повышение холестерина ЛПНП (натошак, 1,5%), снижение числа лейкоцитов (1,2%), повышение липазы (0,9%), повышение билирубина (0,7%), повышение уровня триглицеридов (натошак, 0,6%), снижение гемоглобина (0,1%), снижение числа тромбоцитов (0,1%) и повышение уровня общего холестерина (натошак, 0,1%).

Табличный перечень нежелательных реакций

НЛР, отмеченные у взрослых пациентов, принимавших рилпивирин, приведены в таблице 2. НЛР распределены по частоте возникновения и системно-органным классам (СОК). Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения частоты возникновения.

Таблица 2: Нежелательные реакции у взрослых пациентов инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших АРТ, принимавших лечение рилпивирин (объединенные данные из III фазы исследований ECHO и THRIVE на 96 неделе анализа), N=686

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (Рилпивирин +ФР)
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Часто	снижение количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	синдром иммунной реактивации
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	повышение уровня общего холестерина (натошак), повышение уровня холестерина ЛПНП (натошак)
	Часто	снижение аппетита, повышение уровня триглицеридов (натошак)
Нарушения со стороны психики	Очень часто	бессонница
	Часто	патологические сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	головная боль, головокружение
	Часто	сонливость
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	тошнота, повышение уровня панкреатической амилазы
	Часто	боль в животе, рвота, повышение уровня липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту
Гепатобилиарные нарушения	Очень часто	повышение уровня трансаминаз
	Часто	повышение уровня билирубина
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	сыпь
Системные нарушения и	Часто	усталость

осложнения в месте введения	
-----------------------------	--

ФР- фоновый режим

N = количество субъектов

Отклонения лабораторных показателей

В ходе 96-недельных контролируемых клинических исследований III фазы ЕСНО и THRIVE в группе приема рилпивирин среднее изменение уровня общего холестерина (натошак) от исходного уровня составляло 5 мг/дл, холестерина ЛПВП (натошак) – 4 мг/дл, холестерина ЛПНП (натошак) – 1 мг/дл и триглицеридов (натошак) – 7 мг/дл.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром иммунной реактивации

К началу комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены. Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако срок возникновения данных заболеваний широко варьирует и данные заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

Применение у подростков (от 12 до 18 лет)

Оценка безопасности основана на результатах анализа данных, полученных на 48 неделе открытого несравнительного исследования II фазы TMC278-C213, в котором 36 ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста весом не менее 32 кг, ранее не получавших АРТ, принимали рилпивирин (25 мг один раз в день) в комбинации с другими антиретровирусными средствами (см. раздел 5.1). Средняя продолжительность применения препарата составляла 63,5 недели. Ни один из участников исследования не прекратил терапию из-за НЛР. Никаких новых НЛР не было обнаружено в сравнении с реакциями, отмеченными у взрослых.

Большинство НЛР были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее распространенными НЛР (любой степени, частота $\geq 10\%$) были головная боль (19,4%), депрессия (19,4%), сонливость (13,9%) и тошнота (11,1%). Случаев повышения АЛТ/АСТ степени 3-4 или нежелательных реакций, представляющих собой повышение трансаминаз степени 3 или 4, не зарегистрировано.

По результатам анализа данных на неделе 240 в исследовании TMC278-C213 у подростков не было идентифицировано никаких новых проблем со стороны безопасности.

Безопасность и эффективность рилпивирин у детей <12 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Другие особые группы пациентов

Пациенты, ко-инфицированные вирусом гепатита В и/или С

В ходе исследований у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В или С, получавших лечение рилпивирин, частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов без сопутствующей инфекции. То же самое наблюдалось в группе пациентов, принимавших эфавиренз. Фармакокинетическая концентрация рилпивирин у ко-инфицированных пациентов сопоставима с таковой у пациентов без ко-инфекции.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: (495) 698-45-38, (499) 578-02-30

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: (7172) 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Специфический антидот для лечения передозировки препаратом Эдюрант отсутствует. Опыт передозировки рилпивирином у людей ограничен. Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или патологические сновидения. Лечение передозировки рилпивирином включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ (корригированный интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Дальнейшая тактика ведения должна определяться исходя из клинических показаний, либо на основании рекомендаций Национального токсикологического центра (при его наличии). Поскольку рилпивирин в значительной степени связывается с белками плазмы, маловероятно, что диализ приведет к значительному выведению активной субстанции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Рилпивирин.

Код АТХ: J05AG05

Механизм действия

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирин опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1. Рилпивирин не ингибирует клеточные

альфа-, бета-, гамма-ДНК-полимеразы человека.

Противовирусная активность *in vitro*

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях с медианным значением EC_{50} для ВИЧ-1/ШВ, равным 0,73 нмоль (0,27 нг/мл). Рилпивирин обладает ограниченной активностью в отношении ВИЧ-2 *in vitro* со значениями EC_{50} от 2510 до 10830 нмоль (920-3970 нг/мл), однако ввиду отсутствия данных клинических исследований, рилпивирин не рекомендуется назначать для лечения ВИЧ-2-инфекции.

Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (субтипы А, В, С, D, F, G, H) со значением EC_{50} от 0,07 до 1,01 нмоль (0,03 - 0,37 нг/мл) и первичных изолятов группы О, для которых EC_{50} варьирует от 2,88 до 8,45 нмоль/л (1,06 - 3,10 нг/мл).

Резистентность

Клеточная культура

При селекции штаммов, резистентных к рилпивирину, из штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ чаще всего возникали следующие мутации, ассоциированные с резистентностью: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230I.

Резистентность к рилпивирину определялась как кратное изменение (FC) параметра EC_{50} выше биологического порогового значения (BCO), характерного для используемого метода анализа.

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Для анализа резистентности использовалось более широкое определение вирусологической неудачи, чем в первичном анализе эффективности. По данным анализа резистентности на основе объединённых данных за неделю 48 из исследований III фазы результаты оценки резистентности были получены исходно и на момент неудачи лечения в 62 (из всего 72) случаях вирусологической неудачи в группе рилпивирин. Мутации, связанные с резистентностью к ННИОТ и зарегистрированные по крайней мере у 2 пациентов с вирусологической неудачей на фоне терапии рилпивирин, включали: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Однако, в исследованиях наличие мутаций V90I и V189I на исходном уровне не влияло на ответ. Наиболее часто во время лечения рилпивирин возникала замена E138K, обычно в сочетании с заменой M184I. По данным анализа на неделе 48 у 31 из 62 пациентов с вирусологической неудачей на фоне терапии рилпивирин были идентифицированы мутации, связанные с резистентностью к сопутствующим ННИОТ и НИОТ; у 17 из 31 пациента было выявлено сочетание мутаций E138K и M114I. Наиболее распространенные мутации по результатам анализа данных на 48 и 96 неделях были схожи.

В анализе объединённых данных по резистентности за 96 недель на протяжении вторых 48 недель наблюдалась более низкая частота вирусологической неудачи по сравнению с первыми 48 неделями лечения. С 48-й по 96-ю неделю дополнительно возникло 24 (3,5%) и 14 (2,1%) вирусологических неудач в группах лечения рилпивирин и эфавирензом, соответственно. Из этих случаев вирусологической неудачи 9 из 24 и 4 из 14 были зарегистрированы у пациентов с исходной вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл соответственно.

Подростки, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

По данным анализа резистентности на неделе 240 исследования TMC278-C213

ассоциированные с резистентностью к рилпивирину мутации были зарегистрированы у 46,7% (7/15) участников с вирусологической неудачей и имеющимися результатами генотипирования после исходной оценки. У всех участников с мутациями, ассоциированными с резистентностью к рилпивирину, на последней точке с результатами генотипирования после исходного уровня также присутствовала по крайней мере одна возникшая во время лечения мутация, ассоциированная с резистентностью к НИОТ.

Принимая во внимание все имеющиеся данные, полученные *in vitro* и *in vivo* от ранее нелеченых пациентов, следующие мутации, связанные с резистентностью, могут повлиять на действие рилпивирин при их наличии на исходном этапе: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Эти мутации, связанными с резистентностью к рилпивирину, необходимо учитывать лишь при назначении рилпивирин ранее не леченым пациентам. Эти мутации, связанные с резистентностью, были получены на основании данных *in vivo* только по ранее не леченым пациентам и поэтому не могут быть использованы для прогнозирования активности рилпивирин у пациентов с вирусологической неудачей ранее проведенной антиретровирусной терапии.

Как и в случае с другими антиретровирусными препаратами, при применении препарата Эдюрант следует руководствоваться результатами анализа на резистентность.

Перекрестная резистентность

Сайт-направленные мутантные штаммы вируса, устойчивые к НИОТ

В панели из 67 лабораторных рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 с одной мутацией в гене обратной транскриптазы, в позиции, связанной с резистентностью к НИОТ, включая часто встречающиеся K103N и Y181C, рилпивирин продемонстрировал антивирусную активность в отношении 64 (96%) из этих штаммов. Отдельные мутации, связанные с потерей чувствительности к рилпивирину, включали: K101P, Y181I и Y181V. Замена K103N сама по себе не приводила к снижению восприимчивости к рилпивирину, но сочетание K103N и L100I привела к 7-кратному снижению чувствительности к данному препарату.

Рекомбинантные клинические изоляты

Рилпивирин продемонстрировал чувствительность ($FC \leq BCO$) в отношении 62% из 4786 рекомбинантных клинических изолятов с резистентностью к эфавирензу и/или невирапину.

ВИЧ-1 инфицированные взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

По результатам анализа объединенных данных до недели 96 из исследований III фазы (ECHO и THRIVE) у 42 из 86 пациентов с вирусологической неудачей при применении рилпивирин было зарегистрировано возникновение резистентности к рилпивирину во время лечения (генотипический анализ). У этих пациентов наблюдалась фенотипическая перекрестная резистентность к другим НИОТ: этравирин 32/42, эфавиренз 30/42, невирапин 16/42. В подгруппе пациентов с исходной вирусной нагрузкой $\leq 100\,000$ копий/мл, у 9/27 пациентов с вирусологической неудачей на фоне лечения рилпивирин была идентифицирована устойчивость к рилпивирину, возникшая во время лечения (генотипический анализ), при этом установлена следующая частота фенотипической перекрестной резистентности: этравирин 4/9, эфавиренз 3/9, и невирапин 1/9.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирин при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на длительность

интервала QTcF (интервал QT, скорректированный по ЧСС при помощи формулы Фридеричия) оценивали в рандомизированном плацебо и активно контролируемом (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) перекрестном исследовании у 60 здоровых взрослых с 13 измерениями в течение более 24 часов в равновесном состоянии. При приеме рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день клинически значимого влияния на интервал QTc не отмечалось.

При изучении применения рилпивирин в дозах, превышающих терапевтические (75 мг день и 300 мг один раз в день), у здоровых взрослых добровольцев, максимальные средние согласованные во времени (верхняя граница 95% доверительного интервала) различия интервала QTcF по сравнению с плацебо после коррекции по исходных значениям составили 10.7 (15.3) и 23.3 (28.4) мс, соответственно. В равновесном состоянии при приеме рилпивирин в дозах 75 мг и 300 мг один раз в день средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) была выше примерно в 2,6 и 6,7 раза по сравнению со средним равновесным значением C_{max} на фоне терапии рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших лечение

Доказательство эффективности рилпивирин основано на анализе данных за 96 недель из 2 рандомизированных двойных слепых исследований III фазы с активным контролем TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). Исследования были идентичны по дизайну, за исключением фонового режима. В анализе эффективности на основании данных за 96 недель процент вирусологического ответа [подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл)] оценивали у пациентов, получающих рилпивирин 25 мг один раз в день в дополнение к фоновому режиму, в сравнении с пациентами, получающими эфавиренз 600 мг один раз ежедневно в дополнение к фоновому режиму. В каждом исследовании была установлена схожая с препаратом сравнения эффективность рилпивирин наблюдалась, таким образом, подтверждена не меньшая эффективность в сравнении с эфавирензом.

В исследования включали инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапию, с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 5000 копий/мл, им проводили скрининг на чувствительность к НИОТ и отсутствие специфических мутаций, связанных с резистентностью к НИОТ. В ECHO фоновый режим включал НИОТ, тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин. В THRIVE фоновый режим состоял из 2 выбранных исследователем НИОТ: тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин или зидовудин + ламивудин или абакавир + ламивудин. В ECHO рандомизация была стратифицирована путем скрининга вирусной нагрузки. В THRIVE рандомизация была стратифицирована на основании скрининга вирусной нагрузки и фонового режима НИОТ. В этот анализ включено 690 пациентов из исследования ECHO и 678 пациентов из исследования THRIVE, которые завершили 96 недель лечения, либо досрочно прекратили терапию до этого времени.

В объединенном анализе для ECHO и THRIVE демографические и исходные характеристики были схожи между группами лечения рилпивирин и эфавирензом. В таблице 3 выборочно представлены исходные характеристики заболевания пациентов в группах лечения рилпивирин и эфавирензом.

Таблица 3 Исходные характеристики заболевания у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенный анализ)	
	Объединенные данные из исследований ECHO и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26230

THRIVE
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N = 682
Исходные характеристики заболевания		
Медиана плазменной РНК ВИЧ-1 на исходном уровне (диапазон), log ₁₀ , копий/мл	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Медиана CD4 + количество клеток на исходном уровне (диапазон), x 10 ⁶ клеток/л	249 (1-888)	260 (1-1137)
Процент пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита В/С	7,3%	9,5%
Процент пациентов со следующими фоновыми режимами:		
тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин	80,2%	80,1%
зидовудин + ламивудин	14,7%	15,1%
абакавир + ламивудин	5,1%	4,8%

ФР = фоновый режим

В таблице 4 ниже показаны результаты анализа эффективности на неделях 48 и 96 для пациентов, получивших рилпивирин и пациентов, получавших эфавиренз, согласно объединенным данным исследований ECHO и THRIVE. Доля ответивших (подтвержденная не выявляемая вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на неделе 96 была сопоставима между группами лечения рилпивирин и эфавирензом. Частота вирусологической неудачи была выше в группе рилпивирин, чем в группе эфавиренза на неделе 96; однако, большинство вирусологических неудач возникли в течение первых 48 недель лечения. Прекращение терапии вследствие нежелательных явлений чаще встречалось в группе эфавиренза на 96 неделе, чем в группе рилпивирин. Большинство случаев прекращения терапии произошло в первые 48 недель лечения.

Таблица 4: Результат оценки вирусологического ответа у взрослых пациентов в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенные данные на неделе 48 (основной анализ) и на неделе 96; ITT-TLOVR*)						
	Результат анализа на неделе 48			Результат анализа на неделе 96		
	рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N=682	Наблюдаемое различие (95% (ДИ) [±]	рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N=682	Наблюдаемое различие (95% (ДИ) [±]
Ответ (подтверждено РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) ^{§ #}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Отсутствие ответа						
Вирусологическая неудача [†]						
Все случаи	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	НО	11,5% (79/686)	5,9% (4,0/682)	НО
≤100000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	НО	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	НО
>100000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	НО	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	НО
Смерть	0,1%	0,4%	НО	0,1%	0,9%	НО

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2024 № 26230
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	(1/686)	(3/682)		(1/686)	(6/682)	
Прекращение терапии из-за нежелательных явлений (НЯ)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	НО	3,8% (26/682)	7,6% (52/682):	НО
Прекращение терапии по другим причинам, не связанным с НЯ [§]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	НО	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	НО
Ответ по подкатегории						
По фоновому НИОТ						
Тенофовир/эмтрицитабин	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Зидовудин/ламивудин	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Абакавир/ламивудин	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33);	-7,7% (-26,7; 11,3)
По базовой вирусной нагрузке (копий/мл)						
≤100000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
>100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
По уровню CD4 на исходном уровне (x 10⁶ клеток/л)						
<50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥50 - <200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥200 - <350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

ФР = фоновый режим; ДИ = доверительный интервал; N = количество пациентов в группе лечения; НО = не определялось

* популяция «назначенного лечения» - анализ времени до потери вирусологического ответа ± основываясь на нормальной аппроксимации

§ пациенты, которые достигли вирусологического ответа (два последовательных анализа с вирусной нагрузкой <50 копий/мл) и поддерживают его до недели 48/96

прогнозируемая разница частоты ответов (95% ДИ) для анализа на неделе 48: 1,6% (-2,2%, 5,3%) и на неделе 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); значение p для обоих сравнений <0,0001 (не меньшая эффективность с пороговым значением 12%) на основании модели логистической регрессии, включающей факторы стратификации и исследования

† вирусологическая неудача в объединенном анализе эффективности: пациенты с реактивацией вируса (подтвержденная вирусная нагрузка ≥50 копий/мл после достигнутого ответа) или без супрессии когда-либо в анамнезе (т.е. без подтвержденной вирусной нагрузки <50 копий/мл, продолжающие терапию, или прекратившие ее в связи с отсутствием или потерей эффективности).

[§] например, потеря для последующего наблюдения, несоблюдение рекомендаций, отзыв согласия.

На основании объединенного анализа данных исследований ECHO и THRIVE на Неделе 96 средние изменения числа CD4+ клеток от исходного уровня составили +228 × 10⁶ клеток/л в группе рилпивирин и +219 × 10⁶ клеток/л в группе эфавиренза [расчетная разница между вариантами терапии (95% ДИ): 11,3 (-6,8; 29,4)].

В таблице 5 представлены результаты оценки резистентности из объединенного анализа данных до недели 96 для пациентов с определенной протоколом вирусологической неудачей и парными генотипами (базовый уровень и неудача).

Таблица 5: Результаты оценки резистентности с подразделением по фоновому режиму НИОТ (анализ резистентности на основании объединенных данных из исследований ECHO и THRIVE до недели 96)

	тенофовир/ эмтрицитабин	зидовудин/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Все*
<i>Получавшие рилпивирин</i>				
Резистентность [#] к эмтрицитабину/ламивудину % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Резистентность к рилпивирину % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Получавшие эфавиренз</i>				
Резистентность к эмтрицитабину/ламивудину % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Резистентность к эфавирензу % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* количество пациентов с вирусологической неудачей и парными генотипами (базовый уровень и неудача) составляло 71, 11, и 4 в группе рилпивирин и 30, 10 и 2 в группе эфавиренза, для режимов тенофовир/эмтрицитабин, зидовудин/ламивудин и абакавир/ламивудин, соответственно.

резистентность была определена как появление любой мутации, связанной с резистентностью, при неудаче.

У пациентов с неудачей терапии рилпивирин и у которых развилась резистентность к рилпивирину, наблюдалась перекрестная резистентность к другим зарегистрированным НИОТ (этравирин, эфавиренз, невирапин).

Исследование TMC278-C204 представляло собой рандомизированное исследование II фазы с активным контролем у ранее не получавших антиретровирусной терапии взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1; это исследование состояло из двух частей: начальный этап с частичным слепым режимом, предназначенный для поиска дозы (слепой режим применялся в отношении доз рилпивирин), длительностью до 96 недель, и долгосрочный открытый этап. После выбора дозы для исследований III фазы в открытой части данного исследования все пациенты, исходно рандомизированные для получения одной из трех доз рилпивирин, получали рилпивирин в дозе 25 мг 1 раз в сутки в дополнение к фоновой терапии. Пациенты в контрольной группе в обеих частях исследования получали эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в дополнение к фоновой терапии. Фоновая терапия включала два НИОТ по выбору исследователя: зидовудин + ламивудин, либо тенофовир дизопроксил фумарат плюс эмтрицитабин.

В исследование TMC278-C204 было включено 368 ранее не получавших лечение взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, у которых уровень РНК ВИЧ-1 в плазме составлял ≥ 5000 копий/мл. У этих пациентов продолжительность предшествующей терапии НИОТ или ингибитором протеазы была ≤ 2 недель, предшествующее применение НИОТ не допускалось. Им проводили скрининг на чувствительность к НИОТ и отсутствие специфических мутаций, ассоциированных с резистентностью к НИОТ.

На неделе 96 доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл в группе рилпивирина 25 мг (N=93) по сравнению с эфавирензом (N=89) была равна 76% и 71% соответственно. Среднее увеличение числа CD4+ клеток от исходного уровня составило 146×10^6 клеток/л в группе рилпивирина 25 мг и 160×10^6 клеток/л в группе эфавиренза.

Среди пациентов с ответом на неделе 96 у 74% участников из группы рилпивирина сохранялась не выявляемая вирусная нагрузка (<50 РНК ВИЧ-1 копий / мл) на Неделе 240 по сравнению с 81% пациентов их группы эфавиренза. По данным анализа на Неделе 240 никаких проблем в отношении безопасности идентифицировано не было.

Дети

Фармакокинетику, безопасность, переносимость и эффективность рилпивирина 25 мг один раз в сутки в комбинации с выбранным исследователем фоновым режимом, содержащим два НИОТ, изучали в исследовании TMC278-C213, представляющем собой открытое исследование II фазы в единственной группе ранее не получавших антиретровирусной терапии подростков, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела по крайней мере 32 кг. В этот анализ было включено 36 пациентов, завершивших по крайней мере 48 недель лечения, либо прекративших терапию до этого момента.

Медиана возраста этих 36 пациентов была равна 14,5 года (диапазон: 12 - 17 лет), 55,6% – девушки, 88,9% – негроидной расы, 11,1% – монголоидной расы. Медиана исходного уровня РНК ВИЧ-1 в плазме была равна $4,8 \log_{10}$ копий/мл, медиана исходного числа CD4+ лимфоцитов – 414×10^6 клеток/л (диапазон: 25 - 983×10^6 клеток/л).

В таблице 6 обобщены результаты оценки вирусологических исходов на неделе 48 и неделе 240 в исследовании TMC278-C213. Шесть пациентов прекратили терапию вследствие вирусологической неудачи до недели 48, три участника – после недели 48. Один участник прекратил терапию вследствие нежелательного явления на неделе 48, далее до анализа до недели 240 ни один участник не прекратил лечение вследствие нежелательных явлений.

Таблица 6: Вирусологические исходы у подростков в исследовании TMC278-C213 – анализы на неделях 48 и 240; ITT-TLOVR*

	Неделя 48 N=36	Неделя 240 N=32
Ответ (подтвержденный уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Отсутствие ответа		
Вирусологическая неудача [±]		
Всего	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤ 100000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
> 100000	37,5%	57,1%

	(3/8)	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003) (4/7)
Увеличение числа CD4+ клеток (среднее значение)	$201,2 \times 10^6$ клеток/л	$113,6 \times 10^6$ клеток/л

N = число участников в терапевтической группе.

- * популяция «назначенного лечения» - анализ времени до потери вирусологического ответа
- § пациенты, которые достигли вирусологического ответа (два последовательных анализа с вирусной нагрузкой <50 копий/мл), у которых он сохранялся до Недели 48 и 240.
- ± вирусологическая неудача в анализе эффективности: пациенты с реактивацией вируса (подтвержденная вирусная нагрузка ≥ 50 копий/мл после достигнутого ответа) или без супрессии когда-либо в анамнезе (т.е. без подтвержденной вирусной нагрузки <50 копий/мл, продолжающие терапию, или прекратившие ее в связи с отсутствием или потерей эффективности).

Европейское Медицинское Агентство отложило обязательство по предоставлению результатов исследований с рилпивирин в одной и более подгруппах педиатрической популяции при лечении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) (см. информацию по применению у детей в разделе 4.2).

Беременность

Рилпивирин в комбинации с фоновой терапией изучался в клиническом исследовании с участием 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности и в послеродовой период. Результаты оценки фармакокинетики свидетельствуют о том, что общая концентрация (AUC) рилпивирин в составе антиретровирусной терапии во время беременности была примерно на 30% ниже по сравнению с послеродовым периодом (6-12 недель). У 12 пациенток, завершивших участие в исследовании, вирусологический ответ, в целом, сохранялся на всем протяжении исследования: у 10 участниц сохранялась супрессия в конце исследования, еще у 2 участниц увеличение вирусной нагрузки отмечалось лишь в послеродовой период, при этом, по меньшей мере, у одной пациентки это было обусловлено подозреваемой субоптимальной приверженностью лечению. У всех 10 младенцев, родившихся у женщин, завершивших участие в исследовании, для которых были доступны сведения о статусе ВИЧ, не было зарегистрировано случаев передачи инфекции от матери к ребенку. Терапия рилпивирин хорошо переносилась во время беременности и в послеродовой период. Не было выявлено никаких новых проблем со стороны безопасности по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирин у инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства рилпивирин оценивались у здоровых взрослых пациентов и у не получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-1 инфицированных пациентов в возрасте 12 лет и старше. Концентрация рилпивирин у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, как правило, была ниже, чем у здоровых пациентов.

Абсорбция

После перорального приема максимальная концентрация в плазме рилпивирин обычно достигается в течение 4-5 часов. Абсолютная биодоступность препарата Эдюрант неизвестна.

Влияние пищи на абсорбцию

Концентрация рилпивирин была примерно на 40% ниже при приеме препарата Эдюрант натощак, по сравнению с приемом совместно с пищей стандартной калорийности (533

ккал) или с пищей с высоким содержанием жиров (928 ккал). Когда препарат Эдюрант принимали, запивая питательным напитком, ~~обогащенным белками,~~ концентрация рилпивиринна оказывалась на 50% ниже, чем при его одновременном приеме с пищей. Для достижения оптимальной абсорбции препарат Эдюрант **требуется принимать с пищей**. Прием препарата Эдюрант натощак или только с питательным напитком может привести к снижению концентрации рилпивиринна в плазме, что потенциально может снизить терапевтический эффект препарата Эдюрант.

Распределение

Примерно 99,7% рилпивиринна связывается с белками плазмы *in vitro*, преимущественно с альбумином. Распределение рилпивиринна в других биологических жидкостях (спинномозговая жидкость, выделения из половых путей), кроме плазмы не изучалось.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* показали, что рилпивирин преимущественно подвергается окислительному метаболизму, опосредованному системой цитохрома P450 (CYP) 3A.

Элиминация

Конечный период полувыведения рилпивиринна составляет примерно 45 часов. После приема однократной дозы ¹⁴C-рилпивиринна внутрь, в среднем 85% и 6,1% дозы рилпивиринна, содержащего радиоактивную метку, было обнаружено в кале и моче соответственно. Количество рилпивиринна, обнаруженного в кале в неизменном виде, составляло в среднем 25% от принятой дозы. В моче было обнаружено лишь незначительное количество неизменного рилпивиринна (менее 1% от принятой дозы).

Применение в особых популяциях

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика рилпивиринна у ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ) и которые принимали Эдюрант в дозе 25 мг однократно в день была сопоставимой с таковой у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию принимавших Эдюрант в дозе 25 мг однократно в день. По результатам исследования TMC278-C213 у пациентов подросткового возраста (с массой тела от 33 до 92 кг), как и у взрослых, не было выявлено никакого влияния массы тела на фармакокинетику рилпивиринна.

Фармакокинетика рилпивиринна у детей до 12 лет в настоящее время изучается. В связи с недостаточной изученностью применения рилпивиринна у детей до 12 лет невозможно дать рекомендации относительно режима дозирования для детей до 12 лет (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что фармакокинетика рилпивиринна схожа на всем протяжении исследованного возрастного диапазона (от 18 до 78 лет), однако в исследование было включено лишь 3 пациента в возрасте 65 лет или старше. Коррекции дозы препарата Эдюрант у пожилых пациентов не требуется. Эдюрант следует с осторожностью применять в данной возрастной группе (см. раздел 4.2).

Пол

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике рилпивиринна между мужчинами и женщинами.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ рилпивирин у ВИЧ-инфицированных пациентов не выявил клинически значимого влияния расы на концентрацию рилпивирин.

Нарушение функции печени

Рилпивирин в основном метаболизируется и выводится печенью.

В исследовании сравнения 8 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими им пациентами в контрольной группе, и 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими им пациентами в контрольной группе было установлено, что концентрация рилпивирин после многократного приема была на 47% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) и на 5% выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Однако нельзя исключить, что при нарушении функции печени средней степени тяжести значительно повышается концентрация фармакологически активного, не связанного рилпивирин.

Коррекции дозы не требуется, но необходимо проявлять осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Фармакокинетику рилпивирин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучали.

По этой причине, пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени назначать Эдюрант не рекомендуется (см. раздел 4.2).

Коинфекция вирусом гепатита В и/или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вирусом гепатита В и/или С не оказывала клинически значимого эффекта на концентрацию рилпивирин.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рилпивирин у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Печенью выводится незначительное количество рилпивирин. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Эдюрант следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек, так как концентрация в плазме может увеличиться за счет изменения всасывания, распределения и/или метаболизма рилпивирин вследствие почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек совместное применение препарата Эдюрант с сильным ингибитором СУР3А следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение рилпивирин из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови (см. раздел 4.2).

Беременность и послеродовой период

Концентрация общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в рамках антиретровирусной терапии была ниже во время беременности (схожие результаты были получены во 2-ом и 3-ем триместрах) по сравнению с послеродовым периодом (см. таблицу 7). Снижение фармакокинетических параметров несвязанного (т.е. активного)

рилпивирин во время беременности по сравнению с послеродовым периодом было менее выраженным, чем для общего рилпивирин.

У женщин, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день во 2-м триместре беременности, средние значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} общего рилпивирин были соответственно на 21%, 29% и 35% ниже по сравнению с послеродовым периодом; в течение 3-го триместра беременности значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно на 20%, 31% и 42% ниже по сравнению с послеродовым периодом.

Таблица 7: Фармакокинетические параметры общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в составе антиретровирусного режима во время 2-го и 3-го триместра беременности и в послеродовый период

Фармакокинетика общего рилпивирин (среднее ± SD, t_{max} : медиана [диапазон])	Послеродовый период (6-12 недель) (n=11)	2-ой триместр беременности (n=15)	3-ий триместр беременности (n=13)
C_{min} , нг/мл	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , нг/мл	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , ч	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , нг.ч/мл	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном применении

У грызунов наблюдалась гепатотоксичность, сопровождающаяся индукцией активности ферментов печени. У собак отмечались эффекты, схожие с холестазом.

Исследования репродуктивной токсичности

По данным исследований на животных не было обнаружено признаков значимого токсического действия на эмбрион или плод, а также на репродуктивную функцию. У крыс и кроликов рилпивирин не обладал тератогенным действием. Значения концентрации без наблюдаемых побочных эффектов в отношении эмбриона и плода у крыс и кроликов были в 15 и 70 раз выше концентраций у человека при применении рекомендуемой дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Канцерогенность и мутагенность

Канцерогенный потенциал рилпивирин изучался посредством его перорального введения через зонд мышам и крысам на протяжении 104 недель. При применении минимальных изученных доз в исследованиях канцерогенности системная концентрация (на основании AUC) рилпивирин была в 21 раз (у мышей) и 3 раза (у крыс) выше по сравнению с концентрацией у человека при применении рекомендуемой дозы 5 мг 2 раза в сутки). У крыс не было обнаружено никаких связанных с препаратом злокачественных новообразований. У самцов и самок мышей на фоне применения рилпивирин наблюдалось образование гепатоцеллюлярных новообразований. Данные гепатоцеллюлярные наблюдения у мышей могут быть специфичными для грызунов.

В тесте Эймса на образование обратных мутаций *in vitro* в присутствии метаболической активации и без нее, а также в анализе кластогенности на клетках лимфомы мышей *in vitro* для рилпивирин был получен отрицательный результат.

В исследовании образования микронуклеусов *in vitro* у мышцей рипивирин не вызывал повреждение хромосом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Натрия кроскармеллоза

Повидон (К30)

Полисорбат 20

Силиконизированная целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Оболочка таблетки:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза 2910 6 мПа·с

Титана диоксид (E171)

ПЭГ 3000/макрогол 3000

Триацетин

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальном флаконе, для защиты от света, при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупороженные полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Тел.: (727) 356-88-11

Факс: (727) 356-88-13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эдюрант доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>