

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эдюрант®

Регистрационный номер – ЛП-001769

Торговое наименование – Эдюрант®

Международное непатентованное наименование – рилпивирин

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: рилпивирин гидрохлорид 27,5 мг, в пересчете на рилпивирин 25 мг.

Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат 55,145 мг, силиконизированная целлюлоза микрокристаллическая 16,605 мг, натрия кроскармеллоза 6,050 мг, повидон (К30) 3,250 мг, магния стеарат 1,100 мг, полисорбат-20 0,350 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): пленочное покрытие белое (гипромеллоза (2910 6 мПа·с) 1,760 мг, лактозы моногидрат 0,968 мг, макрогол (3000) 0,352 мг, триацетин 0,264 мг, титана диоксид 1,056 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета с гравировкой «ТМС» на одной стороне и «25» на другой стороне. На изломе таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ – J05AG05

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирин опосредована неконкурентным

ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1. Рилпивирин не ингибирует клеточные альфа-, бета-, гамма-ДНК-полимеразы человека.

Антивирусная активность *in vitro*

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях со средним значением EC_{50} при ВИЧ-1/ПВ, равным 0,73 нМоль (0,27 нг/мл). Рилпивирин демонстрирует ограниченную активность 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 не рекомендуется назначать препарат Эдюрант[®] для лечения ВИЧ-2-инфекции.

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

Резистентность

Клеточная культура

При селекции резистентных к рилпивирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекции штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ чаще всего встречались следующие аминокислотные замены: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230I.

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

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Для анализа резистентности использовалось более широкое определение вирусологической неудачи, чем при первичном анализе эффективности. В анализе резистентности на 48-ой неделе клинических исследований III фазы для 62-х (из 72-х) случаев вирусологической неудачи при терапии рилпивириним имелись данные о наличии резистентности на начало терапии и на момент обнаружения вирусологической неудачи. В данном анализе выявлены следующие аминокислотные замены, связанные с резистентностью к ННИОТ, и приводившие к развитию как минимум 2-х случаев вирусологической неудачи: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Однако в ходе клинических исследований наличие замен V90I и V189I на начальном этапе лечения никак не сказалось на ответе на терапию рилпивириним. Замена E138K появлялась наиболее часто во время

терапии рилпивирином и, как правило, в сочетании с заменой M184I. В анализе по результатам 48-ми недель терапии в 31-ом из 62-х случаев вирусологической неудачи присутствовало сочетание мутаций, вызывающих резистентность к ННИОТ и к НИОТ; в 17-ти случаях (из 31-го) имелось сочетание замен E138K и M184I. Наиболее распространенные мутации были одинаковыми на 48-ой и на 96-ой неделях терапии.

В анализе резистентности на 96-ой неделе терапии было обнаружено, что вирусологическая неудача реже возникает в течение вторых 48-ми недель терапии по сравнению с первыми 48-мью неделями терапии. За время с 48-ой недели терапии по 96-ю неделю терапии возникло 24 (3,5 %) и 14 (2,1 %) дополнительных случаев вирусологической неудачи при терапии рилпивирином и эфавирензом, соответственно. 9 из 24-х случаев и 4 из 14-ти случаев, соответственно, отмечались у пациентов с вирусной нагрузкой до начала терапии менее 100000 копий/мл.

С учетом всех имеющихся данных *in vivo* и *in vitro* у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, на активность рилпивирин могут действовать следующие аминокислотные замены, присутствующие на начальном этапе лечения: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Информация о данных мутациях должна приниматься во внимание при ведении терапии препаратом Эдюрант® только у пациентов, ранее не получавших терапию. Данные мутации, вызывающие резистентность, были выявлены при анализе данных, полученных *in vivo* для пациентов, ранее не получавших терапию, и поэтому информация о них не может быть использована для прогнозирования эффективности рилпивирин у пациентов с вирусологической неудачей предыдущей антиретровирусной терапии.

Перед началом терапии рилпивирином рекомендуется определять возможную резистентность к нему.

Перекрестная резистентность

Мутантные штаммы ВИЧ-1 с резистентностью к ННИОТ

Из 67 лабораторных рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 с одной аминокислотной заменой в гене обратной транскриптазы, с мутацией, вызывающей резистентность к ННИОТ, включая часто встречающиеся замены K103N и Y181C, рилпивирин продемонстрировал антивирусную активность в отношении 64-х (96%) таких штаммов. Единичными аминокислотными заменами, связанными с потерей чувствительности к рилпивирину, были K101P, Y181I и Y181V. В то же время было показано, что наличие мутации K103N само по себе не приводит к снижению чувствительности, но при этом наличие комбинации мутаций K103N и L100I приводит к 7-кратному снижению чувствительности.

Изоляты рекомбинантных штаммов

Рилпивирин продемонстрировал чувствительность ($FC \leq БПЗ$) в отношении 62% из 4786 изолятов рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 с резистентностью к эфавирензу и/или невирапину.

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

Согласно данным клинического исследования III фазы по результатам 96 недель терапии 42 пациента из 86 пациентов с вирусологической неудачей на фоне лечения препаратом Эдюрант[®] перестали отвечать на терапию рилпивирином (генотипический анализ). Среди этих пациентов отмечалась фенотипическая перекрестная резистентность к этравирину (у 32-х из 42-х), эфавирензу (у 30-ти из 42-х) и невирапину (у 16-ти из 42-х). Среди пациентов с вирусной нагрузкой до начала терапии не более 100000 копий/мл 9 из 27-ми пациентов с вирусологической неудачей на фоне лечения препаратом Эдюрант[®] перестали отвечать на терапию рилпивирином (генотипический анализ) с развитием фенотипической перекрестной резистентности со следующей частотой: этравирин – 4 из 9, эфавиренз – 3 из 9, невирапин – 1 из 9.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние препарата Эдюрант[®] на интервал QTcF при приеме в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день изучалось у здоровых добровольцев. При приеме препарата Эдюрант[®] в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день клинически значимого воздействия на интервал QTc не отмечалось.

При изучении применения препарата Эдюрант[®] в дозах, превышающих терапевтические (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день), принимаемых здоровыми добровольцами, максимальное среднее и согласованное во времени (верхняя граница доверительного интервала 95%) различие в значениях интервала QTcF между изучаемым препаратом и плацебо и после коррекции значений составило 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) мс соответственно. На фоне равновесного состояния прием препарата в дозах 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день привел к повышению среднего значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) примерно в 2,6 или 6,7 раз соответственно, по сравнению со средним значением C_{max} , которое отмечалось на фоне равновесного состояния при введении препарата Эдюрант[®] в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

Беременность

Рилпивирин в комбинации с базовой схемой терапии изучался в клиническом исследовании у 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности, а также в

послеродовом периоде. Согласно данным фармакокинетики концентрация в плазме крови (AUC) рилпивирин как части схемы антиретровирусной терапии была примерно на 30% ниже во время беременности по сравнению с послеродовым периодом (6-12 недель). На протяжении всего периода исследования сохранялся вирусологический ответ. Ни у одного из 10 детей, рожденных у матерей, которые завершили исследование и для которых был доступен статус ВИЧ-инфекции, не произошло передачи вируса от матери к ребенку. Рилпивирин хорошо переносился во время беременности и в послеродовом периоде. Не выявлено новых нежелательных явлений по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирин у взрослых с инфекцией ВИЧ-1.

Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства рилпивирин изучались у взрослых здоровых добровольцев и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, в возрасте от 12 лет и старше, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Воздействие рилпивирин на ВИЧ-1-инфицированных пациентов было ниже, чем на здоровых добровольцев.

Всасывание

После приема внутрь максимальные концентрации рилпивирин в плазме крови достигались в течение 4-5 часов. Абсолютная биодоступность рилпивирин неизвестна.

Влияние пищи на всасывание

Экспозиция рилпивирин была примерно на 40% ниже при приеме препарата натощак, чем при одновременном приеме с пищей обычной калорийности (533 ккал) или с пищей с высоким содержанием жиров (928 ккал). Когда препарат Эдюрант[®] принимали, запивая напитком, обогащенным белками, экспозиция препарата оказывалась на 50% ниже, чем при его одновременном приеме с пищей. Препарат Эдюрант[®] должен приниматься с пищей для достижения оптимальной скорости всасывания. Прием препарата Эдюрант[®] натощак или только с белковым напитком может приводить к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови, что потенциально снижает терапевтическую эффективность препарата Эдюрант[®].

Распределение

In vitro 99,7% рилпивирин связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Распределение рилпивирин в биологических жидкостях (спинномозговая жидкость, секреты половых путей), не изучалось.

Метаболизм

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

Выведение

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

Беременность и послеродовой период

Концентрация общего рилпивирин в плазме крови (AUC) после приема рилпивирин 25 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии была ниже во время беременности (одинаковой во втором и третьем триместрах) по сравнению с послеродовым периодом (см. таблицу). Снижение параметров фармакокинетики свободного (то есть активного) рилпивирин во время беременности по сравнению с послеродовым периодом было менее выраженным, чем для общего рилпивирин.

У женщин, получавших рилпивирин по 25 мг 1 раз в сутки во втором триместре беременности, средние индивидуальные значения C_{max}, AUC₂₄ и C_{min} общего рилпивирин были, соответственно, на 21%, 29% и 35% ниже, чем в послеродовом периоде; в третьем триместре беременности значения C_{max}, AUC₂₄ и C_{min} были, соответственно, на 20%, 31% и 42% ниже, чем в послеродовом периоде.

Результаты анализа фармакокинетики общего рилпивирин после приема рилпивирин по 25 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором и третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде

Фармакокинетика рилпивирин (средние ± SD, медиана (диапазон) для t _{max})	Послеродовый период (6-12 недель) (n=11)	Второй триместр беременности (n=15)	Третий 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 ₂₄ , нг*ч/мл	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика рилпивирин у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную

терапию, была сопоставима у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 до 18 лет при приеме в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Как и у взрослых пациентов, масса тела не влияла на фармакокинетику рилпивирин у детей в возрасте от 12 до 18 лет (от 33 до 93 кг).

Фармакокинетика рилпивирин у детей младше 12 лет в настоящее время изучается. В связи с недостаточной изученностью применения препарата у детей младше 12 лет невозможно предоставить рекомендации относительно назначения препарата Эдюрант® детям младше 12 лет.

Пожилые пациенты

Фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что фармакокинетика рилпивирин остается сопоставимой для всех возрастных групп (от 18 до 78 лет). Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Пол

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике рилпивирин у мужчин и женщин.

Раса

Фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что расовая принадлежность не влияет на эффективность препарата Эдюрант®.

Нарушение функции печени

Рилпивирин метаболизируется и выводится печенью. В исследовании, сравнивающем фармакокинетические параметры у пациентов с легкой степени тяжести нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) и пациентов из контрольной группы, а также фармакокинетические параметры пациентов со средней степени тяжести нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и пациентов из контрольной группы, действие рилпивирин, принимаемого в многократных дозах, было на 47% выше у пациентов с легкой степени тяжести нарушением функции печени, и на 5% выше у пациентов со средней степени тяжести нарушением функции печени. Однако нельзя исключать, что концентрация фармакологически активного несвязанного рилпивирин может быть значительно повышена у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

У пациентов с легкой или средней степени тяжести нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика препарата Эдюрант® у пациентов с тяжелой степени тяжести нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась и поэтому применение рилпивирин у данной группы пациентов противопоказано.

Коинфекция вирусом гепатита В и/или С

Фармакокинетический анализ в популяциях пациентов показал, что коинфекция вирусом гепатита В и/или С не оказывала клинически значимого эффекта на действие рилпивирина.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рилпивирина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Почками выводится незначительное количество рилпивирина. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии препарат Эдюрант® должен применяться с осторожностью, так как концентрация рилпивирина в плазме крови может повышаться в связи со вторичными изменениями в процессах его всасывания, распределения и метаболизма, вызванными нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии комбинированная терапия препаратом Эдюрант® в сочетании с мощным ингибитором изофермента СУР3А может назначаться только в том случае, если потенциальная польза от применения превышает возможный риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение рилпивирина из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей в возрасте от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 не более 100000 копий/мл.

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к рилпивирину или любым другим компонентам препарата.
2. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
3. Детский возраст до 12 лет.
4. Тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).
5. Период грудного вскармливания.
6. Одновременный прием с препаратами, значительно понижающими концентрацию рилпивирина в плазме, поскольку это может привести к потере вирусологического ответа или к развитию устойчивости к препарату Эдюрант® или ко всему классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Значительное понижение концентрации

рилпивирин в плазме может произойти в тех случаях, когда принимаемые одновременно с препаратом Эдюрант® препараты метаболизируются через изофермент CYP3A или повышают pH в желудке (см. *Взаимодействия с другими лекарственными средствами*):

- Противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- Противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин;
- Ингибиторы протонной помпы – такие как эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол;
- Глюкокортикостероидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
- Препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

С осторожностью

Препарат Эдюрант® следует с осторожностью применять:

- в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирин и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что высокие дозы рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме;
- в сочетании с антагонистами H₂-рецепторов (фамотидин, циметидин, низатидин, ранитидин);
- в сочетании с антацидными средствами (гидроксид алюминия или магния, карбонат кальция);
- в сочетании с дабигатрана этексилатом;
- у пожилых пациентов;
- при нарушении функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью);
- при нарушении функции почек тяжелой степени или при почечной недостаточности терминальной стадии.

Не рекомендуется принимать препарат Эдюрант® одновременно с другими ННИОТ (делафавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению рилпивирин у беременных женщин ограничены (доступна

информация о менее 300 исходах беременности). Во время беременности отмечалось снижение концентрации рилпивирин в плазме крови, поэтому следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой.

В исследованиях у животных не выявлено прямого или косвенного воздействия рилпивирин на репродуктивную функцию.

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

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. Рилпивирин выделяется с грудным молоком у крыс. В связи с возможным развитием нежелательных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание должно быть прекращено во время приема препарата.

Во избежание передачи ВИЧ-инфекции младенцам, кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не осуществлять грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о воздействии рилпивирин на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. В исследованиях у животных не было выявлено клинически значимого влияния рилпивирин на фертильность.

Способ применения и дозы

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Препарат Эдюрант® следует применять только в сочетании с другими антиретровирусными средствами. Рекомендуемая доза препарата у взрослых и детей от 12 до 18 лет – одна таблетка (25 мг), внутрь один раз в сутки во время еды. Таблетку проглатывать целиком, не жевать, не измельчать.

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Эдюрант®, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

Если в течение первых 4-х часов после приема препарата возникает рвота, то пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Эдюрант®. Если рвота возникает по прошествии более 4-х часов от приема препарата, то нет необходимости в дополнительном приеме препарата и следующая таблетка принимается в обычное время.

Коррекция дозы

При одновременном применении препарата Эдюрант® с рифабутином доза препарата Эдюрант® должна быть увеличена до 50 мг (две таблетки по 25 мг) один раз в сутки во время еды. После отмены терапии рифабутином доза препарата Эдюрант® должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки во время еды (см. *Взаимодействия с другими лекарственными средствами*).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата Эдюрант® у пожилых пациентов не требуется. Применение препарата Эдюрант® у пожилых пациентов требует осторожности.

Дети (в возрасте менее 12 лет)

Эффективность и безопасность препарата Эдюрант® у детей младше 12 лет не установлена.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким или средней степени тяжести нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Применение препарата Эдюрант® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказано. Применение препарата Эдюрант® у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести требует осторожности.

Нарушение функции почек

Препарат Эдюрант® исследовался в основном у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекции дозы препарата Эдюрант® не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии препарат Эдюрант® должен применяться с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии одновременное применение препарата Эдюрант® с мощными ингибиторами изофермента СУР3А (например, ритонавиром) возможно только в том случае, если возможная польза от применения превышает потенциальный риск.

Если в результате терапии препаратом Эдюрант® у пациента появляется раннее незначительное повышение концентрации креатинина, стабильное во времени, то такое повышение не является клинически значимым.

Беременность

Во время беременности отмечалось снижение концентрации рилпивирин в плазме крови, поэтому следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой. Также следует рассмотреть возможность перехода на другую схему антиретровирусной терапии.

Побочное действие

В ходе клинических исследований рилпивирин у 55,7 % пациентов отмечалась, по крайней мере, одна побочная реакция. Наиболее частыми побочными реакциями (частота не менее 2 % и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1 %), головная боль (3,5 %), бессонница (3,5 %), сыпь (2,3 %) и боль в области живота (2,0 %). Серьезные побочные реакции отмечались у 1,0 % пациентов, получавших рилпивирин. Средняя продолжительность терапии рилпивирином составляла 104,3 недели, эфавирензом – 104,1 недели. Большинство побочных реакций отмечались в первые 48 недель терапии.

Во время терапии рилпивирином возникали следующие нарушения лабораторных показателей 3 или 4 степени, расцененные как побочные реакции: повышение активности панкреатической амилазы (3,8 %), повышение активности аспартатамиотрансферазы (АСТ, 2,3 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ, 1,6 %), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натошак, 1,5 %), лейкопения (1,2 %), повышение активности липазы (0,9 %), повышение содержания билирубина в крови (0,7 %), повышение содержания триглицеридов в крови (натошак, 0,6 %), гипогемоглобинемия (0,1 %), тромбоцитопения (0,1 %) и повышение содержания общего холестерина в крови (натошак, 0,1 %).

Побочные реакции препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения;

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто: синдром восстановления иммунитета;

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто: повышение содержания общего холестерина в крови (натошак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натошак),

часто: снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натошак);

Психические нарушения:

очень часто: бессонница,

часто: необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение;

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головокружение, головная боль,

часто: сонливость;

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто: тошнота, повышение активности панкреатической амилазы;

часто: боль в области живота, рвота, повышение активности липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту;

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень часто: повышение активности трансаминаз;

часто: повышение содержания билирубина в крови;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: сыпь;

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто: усталость.

Отклонения результатов лабораторных исследований

В ходе клинических исследований среднее изменение содержания общего холестерина (натошак) по сравнению со значениями, полученными до начала терапии, составило 5 мг/дл, ЛПВП холестерина (натошак) – 4 мг/дл, ЛПНП холестерина (натошак) – 1 мг/дл и триглицеридов (натошак) – 7 мг/дл.

Описание отдельных нежелательных явлений

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита, только начавших получать комбинированную антиретровирусную терапию, на фоне восстановления работы иммунной системы может развиваться воспалительный ответ на наличие оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно. Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний (например, болезни Грейвса и аутоиммунный гепатит). Такие явления могут впервые возникать через много месяцев после начала терапии.

Побочные реакции у детей в возрасте от 12 до 18 лет

Безопасность препарата у детей оценивалась по результатам 48-ми недель клинического

исследования, в котором принимали участие 36 детей (от 12 до 18 лет), ранее не получавших антиретровирусную терапию, с массой тела не менее 32 кг и получавших рилпивирин в дозе 25 мг 1 раз в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Средняя продолжительность терапии составила 63,5 недели. Ни один пациент не прекратил терапию из-за возникновения нежелательных реакций. У детей (от 12 до 18 лет) не было отмечено дополнительных побочных реакций по сравнению с таковыми у взрослых.

Большинство нежелательных реакций были 1-ой и 2-ой степени тяжести. Наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции (все степени тяжести, частота не менее 10 %): головная боль (19,4 %), депрессия (19,4 %), сонливость (13,9 %) и тошнота (11,1 %). Не отмечалось изменения активности аспаратаминострасферазы (АСТ) или аланинаминотрасферазы (АЛТ) степени 3 или 4, а также повышения активности трансаминаз степени 3 или 4.

Безопасность и эффективность рилпивирин у детей в возрасте менее 12 лет не изучена, данные отсутствуют.

Другие группы пациентов

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

У пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита В или С, получавших Эдюрант[®], частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов только с ВИЧ инфекцией. То же самое наблюдалось и в группе пациентов, принимавших эфавиренз. Фармакокинетическое действие рилпивирин у ко-инфицированных пациентов сопоставимо с таковым у пациентов без ко-инфекции.

Передозировка

Данные по передозировке препарата у людей ограничены.

Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или необычные сновидения. Какого-либо специфического антидота не существует. Лечение включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр для получения последних рекомендаций по терапии передозировки. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы, диализ в случае передозировки неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм рилпивирина

Рилпивирин метаболизируется с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)3A, поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3A, влияют на выведение рилпивирина.

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, способных индуцировать CYP3A, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и снизить терапевтический эффект рилпивирина.

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, которые ингибируют CYP3A, может привести к повышению концентрации рилпивирина в плазме крови.

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, повышающих pH в желудке, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и к возможному снижению терапевтического действия рилпивирина.

Влияние рилпивирина на метаболизм других лекарственных средств

Маловероятно, что препарат Эдюрант®, принимаемый в дозе 25 мг один раз в день, оказывает клинически значимый эффект на выведение лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450.

Рилпивирин ингибирует P-гликопротеин *in vitro* (IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) составляет 9,2 мкМоль/л). В клинических исследованиях рилпивирин не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако при совместном применении с рилпивиринем нельзя полностью исключать возможное повышение концентрации других лекарственных препаратов, транспортируемых P-гликопротеином и более чувствительных к ингибированию кишечного P-гликопротеина (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортера МАТЕ-2К *in vitro* (IC₅₀ < 2,7 мкМоль/л).

Клинические последствия данного ингибирования в настоящее время неизвестны.

Установленные и предполагаемые взаимодействия с антиретровирусными и другими лекарственными препаратами представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Исследования взаимодействий с другими препаратами изучались только у взрослых пациентов. Лекарственные взаимодействия рилпивирина при одновременном приеме с лекарственными препаратами представлены в таблице 1 (повышение обозначается как ↑, понижение как ↓, отсутствие изменений – ↔, не применимо – НП, доверительный интервал – ДИ, C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, C_{min} – минимальная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под кривой «концентрация-время»).

Таблица 1: Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы.
--

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические показатели лекарственных препаратов Метод наименьших квадратов Среднее отношение (90% ДИ; 1,00=отсутствие эффекта)	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
Противовирусные препараты		
Антиретровирусные средства		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ)</i>		
Диданозин ^{**} 400 мг в день	AUC диданозина ↑ 12% C _{min} диданозина НП C _{max} диданозина ↔ AUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с диданозином коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина.
Тенофовира дизопроксил фумарат ^{**} 300 мг в день	AUC тенофовира ↑ 23 % C _{min} тенофовира ↑ 24 % C _{max} тенофовира ↑ 19 % AUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с тенофовира дизопроксила фумаратом коррекции дозы не требуется.
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не изучалось. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
ННИОТ (делавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Не изучалось	Не рекомендуется принимать Эдюрант [®] одновременно с другими ННИОТ.
<i>Ингибиторы протеазы, усиленные низкой дозой ритонавира</i>		
Дарунавир/ ритонавир ^{**} 800/100 мг в день	AUC дарунавира ↔ C _{min} дарунавира ↓ 11 % C _{max} дарунавира ↔ AUC рилпивирина ↑ 130 % C _{min} рилпивирина ↑ 178 % C _{max} рилпивирина ↑ 79 % (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.
Лопинавир/ ритонавир (мягкие желатиновые капсулы) ^{**} 400/100 мг два раза в день	AUC лопинавира ↔ C _{min} лопинавира ↓ 11 % C _{max} лопинавира ↔ AUC рилпивирина ↑ 52 % C _{min} рилпивирина ↑ 74 % C _{max} рилпивирина ↑ 29 % (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с лопинавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.

Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир/ ритонавир, фосампренавир/ ритонавир, саквинавир/ ритонавир, типранавир/ ритонавир)	Не изучалось.	При одновременном приеме препарата Эдюрант® с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться повышение концентраций рилпивирин в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы без усиления ритонавиром</i>		
Фармакологически неусиленные ингибиторы протеазы (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирин в плазме крови. (ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
<i>Антагонисты CCR5</i>		
Маравирик	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибитор интегразы ВИЧ</i>		
Ралтегравир *	AUC ралтегравира ↑ 9% C _{min} ралтегравира ↑ 27 % C _{max} ралтегравира ↑ 10 % AUC рилпивирин ↔ C _{max} рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↔	Коррекции дозы не требуется.
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
Симепревир* 150 мг 1 раз в сутки	С _{max} симепревира ↑ 10% AUC симепревира ↔ C _{min} симепревира ↔ С _{max} рилпивирин ↔ AUC рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↑ 25%	Коррекции дозы не требуется.
Другие лекарственные препараты		
Противосудорожные средства		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата Эдюрант® в комбинации с данными противосудорожными средствами противопоказано.
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол*#	AUC кетоконазола ↓ 24 %	При одновременном приеме рилпивирин в

400 мг 1 раз в день	<p>C_{\min} кетоконазола ↓ 66 % C_{\max} кетоконазола ↔</p> <p>(индукция изофермента CYP3A в связи с высокой дозой рилпивирин в исследовании)</p> <p>AUC рилпивирин ↑ 49 % C_{\min} рилпивирин ↑ 76 % C_{\max} рилпивирин ↑ 30 %</p> <p>(ингибирование изофермента CYP3A)</p>	рекомендованной дозе 25 мг в сутки с кетоконазолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	<p>Не изучалось.</p> <p>При одновременном приеме препарата Эдюрант® с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирин в плазме крови.</p> <p>(ингибирование изофермента CYP3A)</p>	Коррекции дозы не требуется.
Противотуберкулезные препараты		
<p>Рифабутин*# 300 мг 1 раз в день†</p> <p>300 мг 1 раз в день (+ 25 мг рилпивирин 1 раз в день)</p> <p>300 мг 1 раз в день (+ 50 мг рилпивирин 1 раз в день)</p>	<p>AUC рифабутин ↔ C_{\min} рифабутин ↔ C_{\max} рифабутин ↔ AUC 25-О-дезацетил-рифабутин ↔ C_{\min} 25-О-дезацетил-рифабутин ↔ C_{\max} 25-О-дезацетил-рифабутин ↔</p> <p>AUC рилпивирин ↓ 42% C_{\min} рилпивирин ↓ 48 % C_{\max} рилпивирин ↓ 31 %</p> <p>AUC рилпивирин ↑ 16 %* C_{\min} рилпивирин ↔* C_{\max} рилпивирин ↑ 43 %*</p> <p>*по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин 1 раз в сутки</p> <p>(индукция изофермента CYP3A)</p>	При одновременном применении препарата Эдюрант® с рифабутином доза препарата Эдюрант® должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза препарата Эдюрант® должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки.
Рифампицин*# 600 мг 1 раз в день	<p>AUC рифампицин ↔ C_{\min} рифампицин НП C_{\max} рифампицин ↔ AUC 25-О-дезацетил-рифампицин ↓ 9 % C_{\min} 25-О-дезацетил-рифампицин ↔ НП C_{\max} 25-О-дезацетил-рифампицин ↔ AUC рилпивирин ↓ 80 % C_{\min} рилпивирин ↓ 89 % C_{\max} рилпивирин ↓ 69 %</p>	Применение Эдюрант® в комбинации с рифампицином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин.

	(индукция изофермента CYP3A)	
Рифапентин	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата Эдюрант® в комбинации с рифапентином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин.
Антибиотики группы макролидов		
Кларитромицин Эритромицин	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирин в плазме крови. (ингибирование изофермента CYP3A)	По возможности следует назначать альтернативные препараты, например, азитромицин.
Глюкокортикоиды		
Дексаметазон (системный, кроме однократного применения)	Не изучалось. Ожидается понижение концентрации рилпивирин в плазме крови, зависимое от дозы дексаметазона. (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата Эдюрант® в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме однократного применения) противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительном применении.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол *# 20 мг в день	AUC омепразола ↓ 14 % C _{min} омепразола НП C _{max} омепразола ↓ 14 % AUC рилпивирин ↓ 40 % C _{min} рилпивирин ↓ 33 % C _{max} рилпивирин ↓ 40 % (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	Применение препарата Эдюрант® в комбинации с омепразолом противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин.
Лансопризол Рабеппризол Пантопризол Эзомеппризол	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	Применение препарата Эдюрант® в комбинации с ингибиторами протонного насоса противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин.
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин *# Однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирин	AUC рилпивирин ↓ 9 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↔	Эдюрант® следует применять с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами H ₂ -рецепторов. Рилпивирин можно комбинировать только с антагонистами H ₂ -рецепторов, применяемыми 1 раз в сутки. Антагонисты H ₂ -рецепторов следует принимать строго как минимум за 12 часов до или через 4 часа после приема рилпивирин.
Фамотидин *# Однократная доза 40 мг, принимаемая за 2	AUC рилпивирин ↓ 76 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↓ 85 %	

часа до рилпивирин	(снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	
Фамотидин* [#] Однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 часа до рилпивирин	AUC рилпивирин ↑ 13 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↑ 21 %	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не изучалось. (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	
Антацидные средства		
Антацидные средства (гидроксид алюминия или магния, карбонат кальция)	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	Эдюрант [®] следует применять с осторожностью одновременно с антацидными средствами. Антациды могут приниматься как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирин.
Наркотические анальгетики		
Метадон* 60-100 мг 1 раз в день Индивидуально подобранная доза	AUC метадона R(-) ↓ 16 % C _{min} метадона R(-) ↓ 22 % C _{max} метадона R(-) ↓ 14 % AUC рилпивирин ↔* C _{min} рилпивирин ↔* C _{max} рилпивирин ↔* * с учетом данных по группам исторического контроля	При одновременном введении метадона с препаратом Эдюрант [®] коррекции дозы не требуется. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг в связи с необходимостью коррекции режима поддерживающей терапии метадоном у некоторых пациентов.
Антиаритмические средства		
Дигоксин*	AUC дигоксин ↔ C _{min} дигоксин НП C _{max} дигоксин ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с дигоксином.
Антикоагулянты		
Дабигатран этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатран в плазме не может быть исключен. (ингибирование кишечного Р-гликопротеина)	Препарат Эдюрант [®] следует применять с осторожностью одновременно с дабигатран этексилатом.
Противодиабетические средства		
Метформин* (разовая доза 850 мг)	AUC метформин ↔ C _{min} метформин НП C _{max} метформин ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с метформином.
Лекарственные препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Эдюрант [®] противопоказано применять одновременно с препаратами на основе Зверобоя продырявленного, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин.

Анальгетики		
Парацетамол ^{*#} 500 мг однократная доза	AUC парацетамола ↔ C _{min} парацетамола НП C _{max} парацетамола ↔ AUC рилпивиринина ↔ C _{min} рилпивиринина ↑ 26 % C _{max} рилпивиринина ↔	Коррекции дозы не требуется.
Эстрогенсодержащие контрацептивные средства		
Этинилэстрадиол ^{*#} 0,035 мг в день Норэтиндрон ^{*#} 1 мг в день	AUC этинилэстрадиола ↔ C _{min} этинилэстрадиола ↔ C _{max} этинилэстрадиола ↑ 17 % AUC норэтиндрона ↔ C _{min} норэтиндрона ↔ C _{max} норэтиндрона ↔ AUC рилпивиринина ↔ * C _{min} рилпивиринина ↔ * C _{max} рилпивиринина ↔ * * с учетом данных группы исторического контроля	Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Аторвастатин ^{*#} 40 мг 1 раз в день	AUC аторвастатина ↔ C _{min} аторвастатина ↓ 15 % C _{max} аторвастатина ↑ 35 % AUC рилпивиринина ↔ C _{min} рилпивиринина ↔ C _{max} рилпивиринина ↓ 9 %	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с аторвастатином коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)		
Силденафил ^{*#} 50 мг однократная доза	AUC силденафила ↔ C _{min} силденафила НП C _{max} силденафила ↔ AUC рилпивиринина ↔ C _{min} рилпивиринина ↔ C _{max} рилпивиринина ↔	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с силденафилом коррекции дозы не требуется.
Варденафил Тадалафил	Не изучалось.	При одновременном приеме препарата Эдюрант [®] с ингибиторами ФДЭ-5 коррекции дозы не требуется.

* Взаимодействие между препаратом Эдюрант[®] и лекарственным препаратом изучалось в ходе клинического исследования. Все остальные лекарственные взаимодействия предполагаются.

Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось при приеме препарата Эдюрант[®] в дозе, превышающей рекомендуемую. Рекомендации по дозированию относятся к рекомендуемой дозе препарата Эдюрант[®] 25 мг один раз в день.

† Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось при приеме препарата Эдюрант[®] в дозе, превышающей рекомендуемую.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивиринина и лекарственных препаратов,

удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что высокие дозы рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме. В связи с этим препарат Эдюрант® следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Особые указания

Вирусологическая неэффективность и развитие резистентности

Препарат Эдюрант® не изучался у пациентов с вирусологической неудачей предшествующей антиретровирусной терапии. Перечень мутаций, связанных с резистентностью к рилпивирину, представленный в разделе «Фармакологические свойства», применим только при назначении препарата Эдюрант® пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию.

Перед началом терапии препаратом Эдюрант® следует принять во внимание следующее: у взрослых пациентов, получавших препарат Эдюрант®, с РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл на момент начала терапии чаще отмечалось отсутствие вирусологического ответа (у 18,2 % пациентов в группе рилпивирин и 7,9 % в группе эфавиренза), по сравнению с пациентами, у которых на момент начала терапии показатели РНК ВИЧ-1 были менее 100 000 копий/мл (у 5,7 % пациентов в группе рилпивирин и 3,6 % в группе эфавиренза). Наблюдаемая вирусологическая неэффективность при лечении препаратом Эдюрант® приводила к более высокой частоте формирования резистентности к препаратам класса ННИОТ. У пациентов с наблюдаемой вирусологической неудачей, получавших терапию препаратом Эдюрант®, чаще развивалась резистентность к ламивудину/эмтрицитабину, по сравнению с пациентами с наблюдаемой вирусологической неэффективностью, получавшими препарат эфавиренз.

В исследованиях у детей в возрасте от 12 до 18 лет не было получено каких-либо дополнительных данных.

У детей в возрасте от 12 до 18 лет терапия рилпивирином должна предпочтительно назначаться в случае высокой приверженности пациента к терапии. Недостаточная приверженность к терапии может приводить к развитию резистентности и к сокращению числа последующих возможных режимов терапии.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами, результаты определения резистентности к терапии должны учитываться при назначении рилпивирин.

Сердечно-сосудистые изменения

При приеме в дозах, превышающих терапевтические (75 мг или 300 мг 1 раз в сутки), рилпивирин вызывал удлинение интервала QTc на электрокардиограмме. При приеме в рекомендованной дозе 25 мг 1 раз в сутки препарат Эдюрант® не вызывает клинически значимого изменения интервала QTc. Препарат Эдюрант® должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с препаратами, увеличивающими риск возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует проявить осторожность при назначении препарата Эдюрант® в сочетании с другими лекарственными препаратами, которые могут снизить терапевтический эффект рилпивирин. Информацию о взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Синдром восстановления иммунитета

К началу антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на наличие бессимптомных оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно (синдром восстановления иммунитета), что может потребовать дальнейшего тщательного наблюдения и лечения. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала лечения. Похожие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную 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 восстановления иммунитета. Однако срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Беременность

Препарат Эдюрант® должен применяться во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. При приеме рилпивирин в дозе 25 мг 1 раз в сутки во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме. В исследованиях третьей фазы снижение концентрации рилпивирин в плазме, сходное с наблюдаемым во время беременности, было ассоциировано с повышенным риском вирусологической неудачи, таким образом, следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой. Также следует рассмотреть возможность перехода на другую схему антиретровирусной терапии.

Информация о некоторых веществах, входящих в состав препарата Эдюрант®

Препарат Эдюрант® содержит лактозу (в форме лактозы моногидрата). Прием препарата Эдюрант® противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Эдюрант® не оказывает влияния или оказывает незначительное воздействие на способность пациентов к вождению автомобиля и работу с механизмами. Однако, при приеме препарата Эдюрант® могут возникать усталость, головокружение и сонливость, что необходимо учитывать при оценке способности пациента к вождению автомобиля и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг.

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от прямых солнечных лучей. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

Производство, упаковка и выпускающий контроль:

Янссен-Силаг С.п.А.

Фактический адрес производства: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия.

Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58