

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «23» мая 2018 г.
№ N015220

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Эдюрант®**

Торговое название

Эдюрант®

Международное непатентованное название

Рилпивирин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: 27.5 мг рилпивирин гидрохлорида (эквивалентно 25 мг рилпивирин)

вспомогательные вещества: повидон (К30), полисорбат 20, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, силикатированная целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, гипромеллоза 2910 6 мПа·с, ПЭГ 3000/макрогол 3000, триацетин, титана диоксид (Е 171), вода очищенная¹
¹удаляется в процессе производства

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Рилпивирин.

Код АТХ J05AG05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства рилпивирин были оценены у здоровых взрослых и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов старше 12 лет, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Воздействие рилпивирин было в целом ниже у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, чем у здоровых.

Всасывание

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

Влияние пищи на всасывание

Экспозиция рилпивирин была примерно на 40% ниже при приеме натощак, чем при одновременном приеме с пищей стандартной калорийности (533 ккал) или с пищей с высоким содержанием жиров (928 ккал). Когда рилпивирин принимали, запивая питательным напитком, обогащенным белками, экспозиция рилпивирин оказывалась на 50% ниже, чем при его одновременном приеме с пищей.

Рилпивирин **должен приниматься с пищей** для получения оптимального всасывания. Прием рилпивирин натощак или только с питательным напитком может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме, что потенциально может снизить терапевтический эффект рилпивирин.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Конечный период полувыведения рилпивирин составляет примерно 45 часов. После приема однократной дозы 14С-рилпивирин внутрь, в среднем 85% и 6.1% дозы рилпивирин, содержащего радиоактивную метку, было обнаружено в кале и моче соответственно. Количество рилпивирин, обнаруженного в кале в неизменном виде, составляло в среднем 25% от принятой дозы. В моче было обнаружено лишь незначительное количество неизменного рилпивирин (менее 1% от принятой дозы).

Особые группы пациентов

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика рилпивирин у ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ) была сопоставимой с таковыми у взрослых пациентов. По результатам исследования у пациентов подросткового возраста не было

выявлено никакого влияния массы тела на фармакокинетику рилпивирин, подобные тому, что наблюдалось у взрослых.

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

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что фармакокинетика рилпивирин остается сопоставимой для возрастных групп пациентами 65 лет или старше. Коррекции дозы рилпивирин у пожилых пациентов не требуется. Рилпивирин следует с осторожностью применять в данной возрастной группе.

Пол

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

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ рилпивирин у ВИЧ-инфицированных пациентов не выявил клинически значимых влияний расовой принадлежности на экспозицию рилпивирин.

Нарушение функции печени

Рилпивирин в основном метаболизируется и выводится печенью.

В исследовании сравнения среди пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) с пациентами в контрольной группе и пациентами с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) с пациентами в контрольной группе показало, что уровень воздействия многократных доз рилпивирин был 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 воздействие фармакологически активного, не связанного рилпивирин значительно повышается при нарушении функции печени средней степени тяжести.

Коррекции дозы не требуется, но необходимо проявлять осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Фармакокинетика рилпивирин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась, следовательно таким пациентам назначать рилпивирин не рекомендуется.

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 действие рилпивирин.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рилпивирин у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Почки выводятся незначительное количество рилпивирин. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рилпивирин 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 при вторичной почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадии заболевания почек совместное применение рилпивирин с сильным ингибитором СУРЗА 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.

Беременность и послеродовой период

Воздействие общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в рамках антиретровирусной терапии было ниже во время беременности (аналогично для 2-го и 3-го триместров) по сравнению с послеродовым периодом (см. Таблицу 1). Снижение фармакокинетических параметров несвязанного (т.е. активного) рилпивирин во время беременности по сравнению с послеродовым было менее выраженным, чем для общего рилпивирин.

У женщин, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день во 2-м триместре беременности, средние внутриндивидуальные значения для общих значений рилпивирин C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно 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 1: Фармакокинетические результаты общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в составе антиретровирусного режима, во время 2-го, 3-го триместра беременности и в послеродовой период			
Фармакокинетика общего рилпивирин (среднее ± SD, t_{max}: медиана [диапазон])	Послеродовой 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

Фармакодинамика

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, рилпивирин не рекомендуется назначать для лечения ВИЧ-2-инфекции.

Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого круга представителей ВИЧ-1 первичных изолятов группы М (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 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 резистентные мутации: 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 в первичном анализе эффективности. В совокупном анализе резистентности из исследования неудачных вирусологических результатов в группе рилпивирин имели резистентность на исходном этапе и на момент неудачи. Наиболее часто у этих пациентов встречались следующие мутации, связанные с резистентностью к ННИОТ, развившиеся, по крайней мере, после 2-х вирусологических неудач рилпивирин: 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. Замещение E138K возникало наиболее часто во время лечения рилпивирин, обычно в сочетании с замещением M184I. На 48 неделе анализа, 31 из 62 вирусологических неудач рилпивирин имели сопутствующие мутации, связанные с резистентностью к ННИОТ и НИОТ; большинство неудач имели комбинацию E138K и M114I. Наиболее распространенные мутации были схожи на 48 и 96 неделях анализа.

На 96 неделе обобщенного анализа резистентности более низкие показатели вирусологической неудачи наблюдались для вторых 48 недель по сравнению с первыми 48 неделями лечения. С 48-й по 96-ю неделю

дополнительно возникло 3.5% и 2.1% вирусологических неудач в группах лечения рилпивирином и эфавирензом, соответственно.

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. Такими мутациями, связанными с резистентностью к рилпивирину, необходимо лишь руководствоваться при назначении рилпивирин ранее нелеченым пациентам. Эти мутации, связанные с резистентностью, были получены из данных *in vivo* с участием только ранее нелеченых пациентов 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 лекарственными препаратами, при использовании рилпивирин следует руководствоваться результатами анализа на резистентность.

Перекрестная резистентность

Мутантные штаммы с резистентностью к ННИОТ

Из всех лабораторных рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 с одной мутацией в гене обратной транскриптазы, в позиции, связанной с резистентностью к ННИОТ, включая часто встречающиеся K103N и Y181C, рилпивирин продемонстрировал антивирусную активность в отношении 96% из этих штаммов. Отдельные резистентные 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 рилпивирину.

Изоляты рекомбинантных штаммов

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

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

На 96 неделе обобщенного анализа в исследованиях III фазы 42 из 86 пациентов с вирусологической неудачей при применении рилпивирин имели резистентность к рилпивирину, возникающую во время лечения (генотипический анализ). У этих пациентов наблюдалась фенотипическая перекрестная резистентность к другим ННИОТ: этравирин 32/42, эфавиренз 30/42, невирапин 16/42. У пациентов с исходной вирусной нагрузкой $\leq 100\ 000$ копий/мл, 9/27 пациентов с вирусологической неудачей при лечении рилпивирин показали устойчивость к рилпивирину, возникающую во время лечения (генотипический анализ), с последующей

частотой фенотипической перекрестной резистентности: этравирином 4/9, эфавирензом 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 с коррекцией Фридеричия) оценивалась 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 воздействия на интервал QT не отмечалось.

При изучении применения рилпивирин в дозах, превышающих терапевтические 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день, у здоровых, максимальное среднее и согласованное во времени (верхняя граница доверительного интервала 95%) различия в значениях интервала QTcF у плацебо после коррекции исходных значений составило 10.7 (15.3) и 23.3 (28.4) мс, соответственно. На фоне равновесного состояния прием рилпивирин 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, выше, чем среднее значение C_{max} , которое отмечалось на фоне равновесного состояния при приеме рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Доказательство эффективности рилпивирин основано на 96 недельном анализе данных в исследованиях. Исследования были идентичны по плану, за исключением фонового режима. При 96 недельном анализе эффективности, процент вирусологического ответа [подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка (<50 ВИЧ-1 копий РНК/мл)] оценивался 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. Подобная эффективность для рилпивирин наблюдалась в каждом исследовании, демонстрируя не меньшую эффективность в сравнении с эфавирензом.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию, были включены при условии наличия концентрации плазменной РНК ВИЧ-1 ≥ 5000 копий/мл, и были протестированы на чувствительность Н(т)ИОТ и отсутствие специфических мутаций ННИОТ, связанных с резистентностью. В ЕСНО фоновый режим был установлен на Н(т)ИОТ, дизопроксила фумарата тенофовир + эмтрицитабин. В THRIVE фоновый режим состоял из 2-х выбранных исследователем Н(т)ИОТ: дизопроксила фумарата тенофовир + эмтрицитабин или зидовудин + ламивудин или абакавир + ламивудин. В ЕСНО рандомизация была стратифицирована путем скрининга вирусной

нагрузки. В THRIVE рандомизация была стратифицирована путем скрининга вирусной нагрузки и H(t)ИОТ фоновый режим.

В объединенном анализе для ECHO и THRIVE демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами лечения рилпивирин и эфавирензом. В таблице 2 представлены выборочно исходные характеристики заболевания пациентов в группах лечения рилпивирин и эфавирензом.

Таблица 2 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 THRIVE	
	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N = 682
Базовые характеристики заболевания		
Медиана плазменной РНК ВИЧ-1 на исходном уровне (диапазон), log ₁₀ , копии/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: вирусной ко-инфекцией гепатит В/С	7.3%	9.5%
Процент пациентов со следующими фоновыми режимами: дизопроксила фумарата тенофовира + эмтрицитабин зидовудин + ламивудин абакавир +с ламивудин	80.2%	80.1%
	14.7%	15.1%
	5.1%	4.8%

ФР = фоновый режим

В таблице 3 ниже показаны результаты анализа эффективности на 48 неделе и на 96 неделе для пациентов, получивших рилпивирин и пациентов, получавших эфавиренз, от объединенных данных исследований ECHO и THRIVE. Доля ответивших (подтверждено обнаружением вирусной нагрузки <50 РНК ВИЧ-1 копий/мл) на 96 неделе была сопоставима между группами лечения рилпивирин и эфавирензом. Частота вирусологической неудачи была выше в группе рилпивирин, чем в группе эфавиренза на 96 неделе; однако большинство вирусологических неудач возникли в течение первых 48 недель лечения. Выбывание из исследования из-за побочных эффектов было выше в группе лечения эфавиренза на 96 неделе, чем в группе рилпивирин. Большинство из этих выбываний произошло в первые 48 недель лечения.

Таблица 3: Результат вирусологического ответа у взрослых пациентов в исследованиях ECHO и THRIVE (сводные данные на 48 неделе (первичные) и на 96 неделе; ITT-TLOVR*)						
	Результат анализа на 48 неделе			Результат анализа на 96 неделе		
	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 <50 ВИЧ-1 РНК 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 [†]						

Общая	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% (1/686)	0.4% (3/682)	НО	0.1% (1/686)	0.9% (6/682)	НО
Прекращение участия в исследовании из-за нежелательных явлений (НЯ)	2.0% (14/686)	6.7% (46/682)	НО	3.8% (26/682)	7.6% (52/682):	НО
Прекращение участия в исследовании из-за других причин за исключением НЯ [§]	4.5% (31/686)	5.7% (39/682)	НО	7.0% (48/682)	8.1% (55/682)	НО
<i>Ответ по подкатегории</i>						
<i>Фоновый НИОТ</i>						
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)
<i>По базовой вирусной нагрузке (копий/мл)</i>						
≤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)
<i>По уровню CD4 на исходном уровне (x 10⁶ клеток/л)</i>						
<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)

N == количество пациентов в группе лечения; НО = не определялось

* время, предназначенное на лечение до потери вирусологического ответа

± основываясь на нормальной аппроксимации,

§ пациенты, которые достигли вирусологического ответа (две последовательные вирусные нагрузки <50 копий/мл) и поддерживают в течение 48/96 недель

прогнозируемая разница частоты ответов (95% ДИ) на 48 неделе анализа: 1.6% (-2.2%, 5.3%) и на 96 неделе -0.4% (-4.6%; 3.8%); значение p <0.0001 (не меньшая эффективность 12% уровня) от модели логистической регрессии, в том числе факторов стратификации и исследования

† вирусологическая неудача в объединенном анализе включает пациентов, которые имели явление отдачи (подтверждено вирусной нагрузкой > 50 копий/мл после наличия ответа) или которые никогда не имели супрессии (без подтвержденной вирусной нагрузки <50 копий/мл, либо постоянные или прекращенные в связи с отсутствием или потерей эффективности).

§ например, потеря последующего наблюдения, несоблюдение рекомендаций, отзыв своего согласия.

Из обобщенного анализа резистентности на 96 неделе исход резистентности для пациентов с определенной протоколом вирусологической неудачей и парными генотипами (базовый уровень и неудача) показан в таблице 4.

Таблица 4: Исход резистентности на фоне режима приема НИОТ (Объединенные данные из исследований ЕСНО и THRIVE на 96 неделе анализа резистентности)

	тенфовир/ эмтрицитабин	зидовудин/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Все*
<i>Получающие 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>Получающие 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 рилпивирину % (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 для рилпивирин и 30, 10 и 2 для эфавиренза, для режимов тенфовир/эмтрицитабин, зидовудин/ламивудин и абакавир/ламивудин, соответственно.

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

Пациентам с неэффективной терапией рилпивирин и у которых развилась резистентность к рилпивирину, наблюдалась перекрестная резистентность к другим утвержденным ННИОТ (этравирин, эфавиренз, невирапин).

Показания к применению

Препарат Эдюрант[®] в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами показан для лечения вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) у ранее нелеченых взрослых пациентов и детей старше 12 лет с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 $\leq 100\,000$ копий/мл.

При применении препарата Эдюрант[®] следует руководствоваться результатами генотипического анализа на резистентность.

Способ применения и дозы

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Подростки (от 12 до 18 лет) и взрослые

Рекомендуемая доза препарата – одна таблетка (25 мг), внутрь один раз в сутки **во время еды**. Таблетку проглатывать целиком, не жевать, не измельчать.

Коррекция дозы

При одновременном применении препарата Эдюрант[®] с рифабутином доза препарата Эдюрант[®] должна быть увеличена до 50 мг (две таблетки 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.

Пропущенная доза

Если опоздание в приеме препарата Эдюрант[®] 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.

При возникновении у пациента рвоты в течение 4 часов после приема препарата Эдюрант[®] следует принять еще одну таблетку с пищей. Если у пациента рвота возникла через 4 и более часов после приема препарата, дополнительную дозу препарата Эдюрант[®] принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Информация об использовании препарата Эдюрант[®] у пациентов старше 65 лет ограничена. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. В данной популяции препарат следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эдюрант[®] у детей в возрасте до 12 лет на настоящий момент не установлена. Данные отсутствуют.

Нарушение функций печени

Информация об использовании 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 нарушений функций печени коррекция дозы не требуется. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Действие препарата Эдюрант[®] на пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому таким пациентам назначать препарат не рекомендуется.

Нарушение функций 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 не требуется. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания. У таких пациентов комбинацию препарата Эдюрант[®] с сильным ингибитором СУРЗА (например, усиленный ритонавиром ингибитор протеазы ВИЧ) следует использовать только в том случае, если польза превышает риск.

В результате приема препарата Эдюрант[®] отмечено незначительное раннее повышение уровня креатинина в сыворотке крови, которое оставалось стабильным в течение продолжительного времени и не считалось клинически значимым.

Беременность

Снижение экспозиции рилпивиринна наблюдалось во время беременности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. В

качестве альтернативы возможен переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРВТ).

Побочные действия

Табличный перечень побочных действий

Побочные реакции, отмеченные у взрослых пациентов, которые получали Эдюрант[®], приведены в таблице 5. Перечисленные далее побочные действия распределены по частоте возникновения и системно-органным классам (СОК). Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

Таблица 5: Побочные реакции у взрослых ВИЧ-1 инфицированных АРВТ нелеченых пациентов, принимавших лечение препаратом Эдюрант[®] (объединенные данные из III фазы исследований ЕСНО 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 осложнения в месте введения	Часто	усталость

ФР- фоновый режим

N = количество субъектов

Отклонение лабораторных показателей.

В ходе 96-недельных контролируемых клинических испытаний III фазы исследований ЕСНО и THRIVE в группе приема рилпивирин среднее изменение уровня общего холестерина (натошак) от исходного уровня составляла 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 (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические агенты. Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний, таких как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) на фоне синдрома иммунной реактивации. Однако срок возникновения данных заболеваний широко варьирует; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Применение у подростков (от 12 до 18 лет)

Оценка безопасности основана на результатах открытого 48 недельного исследования ТМС278-С213 II фазы клинических испытаний, в котором 36 ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста весом не менее 32 кг, ранее не получавших АРВТ получали препарат Эдюрант® (25 мг один раз в день) в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Средняя продолжительность применения препарата составляла 63.5 недели. Ни один из участников исследования не прекратил терапию из-за побочных действий, связанных с рилпивирин. Никаких новых побочных действий не было в сравнении с побочными реакциями, отмеченными у взрослых.

Большинство побочных действий были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее распространенными побочными действиями (все степени, более или равна 10%) были головная боль (19.4%), депрессия (19.4%), сонливость (13.9%) и тошнота (11.1%). Ни о каких отклонениях от лабораторных показателей 3 или 4 степени тяжести для АЛТ/АСТ или повышение уровня трансамина 3 или 4 степени не сообщалось.

Безопасность и эффективность препарата Эдюрант® у детей до 12 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Особые группы пациентов

Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В и/или гепатита С

В ходе исследований у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или С, получавших лечение препаратом Эдурант[®], частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов без сопутствующей инфекции. То же самое наблюдалось в группе пациентов, принимавших эфавиренз. Фармакокинетическое действие рилпивирин у коинфицированных пациентов сопоставимо с таковым у пациентов без коинфекции.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ;
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы;
- препарат не следует принимать вместе со следующими лекарственными препаратами в связи с вероятностью значительного снижения концентрации рилпивирин в плазме крови (вследствие индукции ферментов СУР3А или повышения кислотности желудочного сока), которое может привести к потере терапевтического эффекта препарата:
 - противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
 - противотуберкулезные препараты: рифампицин, рифапентин;
 - ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
 - системный глюкокортикоид дексаметазон, за исключением однократной дозы;
 - препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
 - детский возраст до 12 лет (безопасность и эффективность применения не установлены)

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на концентрацию рилпивирин

Рилпивирин в основном метаболизируется с участием цитохрома Р450 (СУР)3А. Таким образом, лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют СУР3А, могут повлиять на клиренс рилпивирин. Одновременный прием препарата Эдурант[®] и лекарственных препаратов, способных индуцировать СУР3А, приводит к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта Эдурант[®].

Одновременный прием препарата Эдурант[®] и лекарственных препаратов, которые ингибируют СУР3А, может привести к повышению концентрации рилпивирин в плазме крови.

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, повышающих pH в желудке, может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта Эдюрант®.

Влияние рилпивирин на другие лекарственные средства

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 является ингибитором P-гликопротеина *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC₅₀) составляет 9.2 мкм). В клинических исследованиях не выявлено существенного влияния рилпивирин на фармакокинетику дигоксина. Однако не следует исключать способность рилпивирин повышать концентрацию в плазме крови других препаратов, которые транспортируются с участием P-гликопротеина и более чувствительны к подавлению P-гликопротеина в кишечнике (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортера MATE-2K *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC₅₀) составляет <2.7 нМ). Клинические последствия этого открытия в настоящее время неизвестны.

Установленные и предполагаемые взаимодействия с антиретровирусными и другими лекарственными препаратами представлены в Таблице 6.

Исследования взаимодействия были выполнены только на взрослых.

Лекарственное взаимодействие рилпивирин при одновременном приеме с лекарственными препаратами представлено в таблице 6 (повышение обозначается - ↑, понижение - ↓, отсутствие изменений - ↔, не применимо - НП, доверительный интервал - ДИ).

Таблица 6: Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы.

Лекарственные препараты в соответствии с терапевтической областью	Лекарственные взаимодействия, среднее геометрическое (%)	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 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 препарата Эдюрант®.
Тенофовира дизопроксила фумарат	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C _{min} ↑ 24 %	Коррекции дозы не требуется.

*# 300 мг один раз в день	тенофовир C_{max} ↑ 19 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C_{min} ↔ рилпивирин C_{max} ↔	
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)</i>		
ННИОТ (делабирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Не изучалось.	Не рекомендуется принимать Эдюрант® одновременно с другими ННИОТ.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ (усиленные 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)	Одновременный прием препарата Эдюрант® с ингибиторами протеазы (усиленные низкой дозой ритонавира) приводит к увеличению концентрации рилпивирину 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 усиления ритонавиром</i>		
Фармакологически не усиленные ингибиторы протеаз (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентраций рилпивирину в плазме крови. (ингибирование ферментов СУР3А)	Коррекции дозы не требуется.
<i>Антагонисты CCR5</i>		
Маравирок	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не предполагается	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибитор переноса цепи интегразой ВИЧ</i>		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9% ралтегравир C_{min} ↑ 27 % ралтегравир C_{max} ↑ 10 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C_{min} ↔	Коррекции дозы не требуется.

	рилпивирин C_{max} ↔	
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не предполагается	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 снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Не следует принимать препарат Эдюрант® в комбинации с данными противосудорожными средствами, так как может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Эдюрант®.
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол* [#] 400 мг один раз в день	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C_{min} ↓ 66% кетоконазол C_{max} ↔ (индукция CYP3A вследствие высоких доз рилпивирин в исследовании) рилпивирин AUC ↑ 49% рилпивирин C_{min} ↑ 76% рилпивирин C_{max} ↑ 30% (ингибирование ферментов CYP3A)	При применении препарата Эдюрант® в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки вместе с кетоконазолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата Эдюрант® с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирин в плазме крови. (ингибирование ферментов CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
Противотуберкулезные препараты		
Рифабутин* 300 мг один раз в день [†]	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} ↔	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

<p>300 мг один раз в день (+ 25 мг рилпивирина один раз в день)</p> <p>300 мг один раз в день (+ 50 мг рилпивирина один раз в день)</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 рилпивирина в сутки (индукция ферментов CYP3A)</p>	<p>рифабутином доза препарата Эдюрант® 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 CYP3A)</p>	<p>Не следует применять Эдюрант® в комбинации с рифампицином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант®.</p>
<p>Рифапентин</p>	<p>Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови.</p> <p>(индукция ферментов CYP3A)</p>	<p>Не следует применять Эдюрант® в комбинации с рифапентином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант®.</p>
<p>Антибиотики группы макролидов</p>		
<p>Кларитромицин Эритромицин</p>	<p>Не изучалось. Ожидается повышение концентраций рилпивирина в плазме крови.</p> <p>(ингибирование ферментов CYP3A)</p>	<p>По возможности следует рассмотреть применение альтернативного препарата, такого как азитромицин.</p>
<p>Глюкокортикоиды</p>		
<p>Дексаметазон (системное применение, исключением однократного применения)</p> <p>за</p>	<p>Не изучалось. Ожидается дозозависимое снижение концентрации рилпивирина в плазме крови.</p> <p>(индукция ферментов CYP3A)</p>	<p>Не следует применять Эдюрант® в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме однократного применения), поскольку одновременное применение может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант®. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительном применении.</p>

Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол ^{*#} 20 мг один раз в день	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C _{min} НП омепразол C _{max} ↓ 14% рилпивириин AUC ↓ 40% рилпивириин C _{min} ↓ 33% рилпивириин C _{max} ↓ 40% (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	Не следует применять Эдюрант [®] в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант [®] .
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин ^{*#} Однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирина	рилпивириин AUC ↓ 9% рилпивириин C _{min} НП рилпивириин C _{max} ↔	Эдюрант [®] следует применять с осторожностью при назначении одновременно с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов. Должны использоваться только блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов, которые могут дозироваться один раз в день. Должен соблюдаться строгий режим дозирования, блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов следует принимать как минимум за 12 часов до или через 4 часа после приема препарата Эдюрант [®] .
Фамотидин ^{*#} Однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа до рилпивирина	рилпивириин AUC ↓ 76% рилпивириин C _{min} НП рилпивириин C _{max} ↓ 85% (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	
Фамотидин ^{*#} Однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 часа до рилпивирина	рилпивириин AUC ↑ 13% рилпивириин C _{min} НП рилпивириин C _{max} ↑ 21%	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не изучалось. (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	
Антацидные средства		
Антацидные средства (например, гидроксид алюминия или магния, карбонат кальция)	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения рН в желудке)	Эдюрант [®] следует применять с осторожностью одновременно с антацидными средствами. Антациды должны назначаться либо, как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Эдюрант [®] .
Наркотические анальгетики		
Метадон* 60-100 мг один раз в	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 22%	При одновременном приеме метадона с препаратом

день, индивидуально подобранная доза	R(-) метадон C_{max} ↓ 14% рилпивириин AUC ↔* рилпивириин C_{min} ↔* рилпивириин C_{max} ↔* * на основе исторического контроля	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*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C_{min} НП дигоксин C_{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Антикоагулянты		
Дабигатрана этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатрана в плазме не может быть исключен. (ингибирование кишечной P-GP)	Препарат Эдюрант® следует применять с осторожностью одновременно с дабигатран этексилатом.
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 рилпивирина в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Эдюрант® следует применять с осторожностью одновременно с препаратами на основе зверобоя, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эдюрант®.
Анальгетики		
Парацетамол* [#] 500 мг однократная доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C_{min} НП парацетамол C_{max} ↔ рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C_{min} ↑ 26% рилпивириин 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} ↔ рилпивириин AUC ↔* рилпивириин C_{min} ↔* рилпивириин C_{max} ↔* * на основе исторического контроля	Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Аторвастатин* [#]	аторвастатин AUC ↔	Коррекции дозы не требуется.

40 мг один раз в день	аторвастатин C_{\min} ↓ 15% аторвастатин C_{\max} ↑ 35% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C_{\min} ↔ рилпивирин C_{\max} ↓ 9%	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 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, оценивающей максимальный эффект на совместно принимаемый лекарственный препарат. 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 рилпивирин и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых 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

Несмотря на то, что эффективное подавление вируса антиретровирусной терапией было доказано, нельзя исключить риск передачи инфекции половым путем. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Вирусологическая неудача лечения и развитие резистентности

Действие препарата Эдюрант® не оценивалось у пациентов, ранее леченных другими антиретровирусными препаратами, с вирусологической неудачей на терапию. Приведенным в разделе «Фармакодинамика» перечнем рилпивирин-ассоциированных мутаций следует руководствоваться только в случае назначения препарата Эдюрант® пациентам, которые ранее не получали антиретровирусного лечения.

Считается, что только подростки будут иметь хорошую приверженность к антиретровирусной терапии к рилпивирину, поскольку подоптимальная приверженность может привести к развитию резистентности и потере будущих вариантов лечения.

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

Сердечно-сосудистая система

Высокие дозы рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме. Препарат Эдюрант® в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на 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 (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические агенты и вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев начала КАРВТ. 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) на фоне синдрома иммунной реактивации. Однако срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Беременность

Эдюрант® следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск. Более низкие экспозиции рилпивирин наблюдались, когда рилпивирин 25 мг один раз в день принимался во время беременности. В исследованиях фазы 3 более низкое воздействие рилпивирин, аналогичное тому, которое наблюдалось во время беременности, было связано с повышенным риском вирусологической недостаточности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. В качестве альтернативы возможен переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРВТ).

Вспомогательное вещество препарата Эдюрант®

Препарат Эдюрант® содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальбсорбцией галактозы и глюкозы, принимать препарат Эдюрант®.

Беременность и период лактации

Беременность

Имеются ограниченные данные (менее 300 исходов беременности) по применению рилпивирин у беременных женщин. Снижение экспозиции рилпивирин наблюдалось во время беременности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Эдюрант®.

Период лактации

Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. В связи с риском заражения ВИЧ-инфекцией и возможным развитием нежелательных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не рекомендуется грудное вскармливание во время приема препарата.

Фертильность

Данные о влиянии рилпивирин на фертильность человека отсутствуют.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Эдюрант® не оказывает влияния или оказывает незначительное воздействие на способность водить автотранспорт и управлять механизмами. Однако у некоторых пациентов на фоне терапии препаратом Эдюрант® наблюдались утомляемость, головокружение и сонливость. Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять автотранспортом или другими механизмами.

Передозировка

Специального антидота для лечения передозировки препаратом Эдюрант® не существует. Опыт передозировки препаратом Эдюрант® у людей ограничен. Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или патологические сновидения. Лечение включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Для удаления не всосавшегося активного вещества возможен прием активированного угля. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы, диализ в случае передозировки неэффективен.

Форма выпуска и упаковка

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Италия.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия.

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com