

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лаконивир, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рилпивирин.

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Препарат Лаконивир следует применять только в сочетании с другими антиретровирусными средствами.

Режим дозирования.

Рекомендуемая доза препарата у взрослых – одна таблетка (25 мг) один раз в сутки во время еды.

Коррекция дозы

При одновременном приеме препарата Лаконивир с рифабутином доза препарата Лаконивир должна быть увеличена до 50 мг (две таблетки 25 мг) один раз в сутки во время еды. После отмены терапии рифабутином доза препарата Лаконивир должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки во время еды (см. раздел 4.5).

Пропуск дозы

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Лаконивир, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 ч, 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 Лаконивир. Если рвота возникает по прошествии более 4-х часов от приема препарата, то следующая таблетка принимается в обычное время.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Лаконивир у пожилых пациентов не требуется. Применение препарата Лаконивир у пожилых пациентов требует осторожности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Рилпивирин исследовался в основном у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекции дозы препарата Лаконивир не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии препарат Лаконивир должен применяться с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии одновременное применение препарата Лаконивир с мощными ингибиторами изофермента СYP3A (например, ритонавиром) возможно только в том случае, если возможная польза от применения превышает потенциальный риск.

Если в результате терапии препаратом Лаконивир 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 рилпивирина в плазме крови, поэтому следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой. Также следует рассмотреть возможность перехода на другую схему антиретровирусной терапии.

Дети

Режим дозирования у детей в возрасте старше 12 лет соответствует режиму дозирования у взрослых. Безопасность и эффективность препарата Лаконивир у детей в возрасте от 0 до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

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

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

- 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 лечения однократной дозой;
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Вирусологическая неудача лечения и развитие резистентности

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

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

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

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

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

Сердечно-сосудистая система

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

Синдром иммунной реактивации

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

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

Беременность

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

Вспомогательные вещества

Препарат Лаконивир содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 Лаконивир и лекарственных препаратов, способных индуцировать CYP3A, может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови и снизить терапевтический эффект рилпивирин.

Одновременный прием препарата Лаконивир и лекарственных препаратов, которые ингибируют CYP3A, может привести к повышению концентрации рилпивирин в плазме крови.

Одновременный прием препарата Лаконивир и лекарственных препаратов, повышающих уровень pH в желудке, может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме крови и к возможному снижению терапевтического действия рилпивирин.

Влияние рилпивирин на метаболизм других лекарственных средств

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

Рилпивирин ингибирует Р-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 рилпивирин нельзя полностью исключать возможное повышение концентрации других лекарственных препаратов, транспортируемых Р-гликопротеином и более чувствительных к ингибированию кишечного Р-гликопротеина (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортера MATE-2K *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

Исследование взаимодействий с другими препаратами изучались только у взрослых пациентов. лекарственные взаимодействия рилпивирин 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		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)/ Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ)		
Диданозин** 400 мг в день	AUC диданозина ↑ 12 % C _{min} диданозина НП C _{max} диданозина ↔ AUC рилпивирин ↔	При одновременном приеме препарата Лаконивир с диданозином коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать

	C_{min} рилпивирина ↔ C_{max} рилпивирина ↔	натощак, и как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина.
Тенофовир* [#] 245 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 Лаконивир с тенофовиром 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 препарат Лаконивир одновременно с другими ННИОТ
<i>Ингибиторы протеазы, усиленные низкой дозой ритонавира</i>		
Дарунавир/ритонавир* [#] 800/100 мг в день	AUC дарунавир ↔ C_{min} дарунавир ↓ 11 % C_{max} дарунавир ↔ AUC рилпивирина ↑ 130 % C_{min} рилпивирина ↑ 178 % C_{max} рилпивирина ↑ 79 % (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме препарата Лаконивир с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется
Лопинавир/ритонавир (мягкие желатиновые капсулы)* [#] 400/100 мг 2 раза в день	AUC лопинавира ↔ C_{min} лопинавира ↓ 11 % C_{max} лопинавира ↔ AUC рилпивирина ↑ 52 % C_{min} рилпивирина ↑ 74 % C_{max} рилпивирина ↑ 29 % (ингибирование фермента CYP3A).	При одновременном приеме препарата Лаконивир 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 Лаконивир с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы, без усиления ритонавиром</i>		
Фармакологически неусиленные ингибиторы протеаз (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина в плазме крови. (ингибирование фермента CYP3A).	Коррекции дозы не требуется.
<i>Антагонисты CCR5</i>		
Маравирок	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибитор интегразы ВИЧ</i>		
Ралтегравир *	AUC ралтегравира ↑ 9 % C_{max} ралтегравира ↑ 10 % C_{min} ралтегравира ↑ 27 %	Коррекции дозы не требуется.

	AUC рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔	
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
Симепревир* (150 мг 1 раз в сутки)	C _{max} симепревира ↑ 10 % AUC симепревира ↔ C _{min} симепревира ↔ C _{max} рилпивирина ↔ AUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↑ 25 %	Коррекции дозы не требуется.
Другие лекарственные препараты		
Противосудорожные средства		
Карбамазепин, Окскарбазепин, Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A4)	Применение препарата Лаконивир в комбинации с данными противосудорожными препаратами противопоказано.
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол** 400 мг в день	AUC кетоконазола ↓ 24 % C _{min} кетоконазола ↓ 66 % C _{max} кетоконазола ↔ (индукция изофермента CYP3A в связи с высокой дозой рилпивирина в исследовании). AUC рилпивирина ↑ 49 % C _{min} рилпивирина ↑ 76 % C _{max} рилпивирина ↑ 30 % (ингибирование изофермента CYP3A).	При одновременном приеме рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг в сутки с кетоконазолом коррекции дозы не требуется
Флуконазол, Итраконазол, Позаконазол, Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата Лаконивир с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование изофермента CYP3A).	Коррекции дозы не требуется
Противотуберкулезные препараты		
Рифабутин** 300 мг 1 раз в день [†]	AUC рифабутина ↔ C _{min} рифабутина ↔ C _{max} рифабутина ↔ AUC 25-О-дезацетил-рифабутина ↔ C _{min} 25-О-дезацетил-рифабутина ↔ C _{max} 25-О-дезацетил-рифабутина ↔	При одновременном применении препарата Лаконивир с рифабутином доза препарата Лаконивир должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза препарата Лаконивир должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки.
300 мг 1 раз в день (+ 25 мг рилпивирина 1 раз в день)	AUC рилпивирина ↓ 42 % C _{min} рилпивирина ↓ 48 % C _{max} рилпивирина ↓ 31 %	

300 мг 1 раз в день (+ 50 мг рилпивирина 1 раз в день)	AUC рилпивирина ↑16 % C _{min} рилпивирина ↔* C _{max} рилпивирина ↑43 % *по сравнению с приемом 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки (индукция изофермента CYP3A)	
Рифампицин* 600 мг 1 раз в день	AUC рифампицина ↔ C _{min} рифампицина НП C _{max} рифампицина ↔ AUC 25-О-дезацетил-рифампицина ↓ 9 % C _{min} 25-О-дезацетил-рифабутина ↔ НП C _{max} 25-О-дезацетил-рифампицина ↔ AUC рилпивирина ↓80 % C _{min} рилпивирина ↓ 89 % C _{max} рилпивирина ↓ 69 % (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата Лаконивир в комбинации с рифампицином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина
Рифапентин	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата Лаконивир в комбинации с рифапентином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина
Антибиотики группы макролидов		
Кларитромицин, Эритромицин	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина 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 рилпивирина в плазме крови, зависимое от дозы дексаметазона. (индукция изофермента CYP3A).	Применение препарата Лаконивир в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме однократного применения), противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина. 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 рилпивирина ↓ 40 % C _{min} рилпивирина ↓ 33 % C _{max} рилпивирина ↓ 40 % (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	Применение препарата Лаконивир в комбинации с омепразолом противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина
Лансопризол, Рабепразол, Пантопризол,	Не изучалось. Ожидается значительное понижение	Применение препарата Лаконивир в комбинации с ингибиторами протонного насоса противопоказано,

Эзомепразол	концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	в так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин.
Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов		
Фамотидин* однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирин	AUC рилпивирин ↓ 9 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↔	Препарат Лаконивир следует применять с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами H ₂ -рецепторов.
Фамотидин* однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа до рилпивирин	AUC рилпивирин ↓ 76 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↓ 85 % (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	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 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)	Препарат Лаконивир 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 в день (индивидуально подобранная доза)	AUC метадон R(–) ↓ 16 % C _{min} метадон R(–) ↓ 22 % C _{max} метадон R(–) ↓ 14 % AUC рилпивирин ↔* C _{min} рилпивирин ↔* C _{max} рилпивирин ↔* *с учетом данных по группам исторического контроля	При одновременном введении метадон с препаратом Лаконивир 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		
Дабигатрана этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатрана в плазме не может быть исключен. (ингибирование кишечного Р-гликопротеина)	Препарат Лаконивир следует применять с осторожностью одновременно с дабигатрана этексилатом.

Противодиабетические средства		
Метформин* (разовая доза 850 мг)	AUC метформина ↔ C _{min} метформина НП C _{max} метформина ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с метформином
Лекарственные препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Препарат Лаконивир 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 рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↑ 26 % C _{max} рилпивирин ↔	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 рилпивирин ↔* C _{min} рилпивирин ↔* C _{max} рилпивирин ↔* *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 рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↔ C _{max} рилпивирин ↓ 9%	При одновременном приеме препарата Лаконивир с аторвастатином коррекции дозы не требуется
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)		
Силденафил** 50 мг однократная доза	AUC силденафила ↔ C _{min} силденафила НП C _{max} силденафила ↔ AUC рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↔ C _{max} рилпивирин ↔	При одновременном приеме препарата Лаконивир с силденафилом коррекции дозы не требуется
Варденафил, Тадалафил	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Лаконивир с ингибиторами ФДЭ-5 коррекции дозы не требуется

* Взаимодействие между рилпивирин и лекарственным препаратом изучалось в ходе клинического исследования. Все остальные лекарственные взаимодействия предполагаются.

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

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

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что высокие дозы рилпивирина (75 мг 1 раз в день и 300 мг 1 раз в день) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме. В связи с этим препарат Лаконивир следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

В исследованиях у животных не было выявлено признаков репродуктивной токсичности.

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

Лактация

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

Фертильность

Данные о влиянии рилпивирина на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не было обнаружено клинически значимых эффектов в отношении фертильности.

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

Рилпивирин не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, при приеме рилпивирина могут возникать усталость, головокружение и сонливость, что необходимо учитывать при оценке способности пациента к вождению автомобиля и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В программе клинических разработок [1368 пациентов в контролируемых исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE)] у 55,7 % участников была отмечена по крайней мере одна нежелательная лекарственная реакция (см. раздел 5.1). Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) (≥ 2 %), интенсивность которых была по крайней мере умеренной, включали депрессию (4,1 %), головную боль (3,5 %), бессонницу (3,5 %), сыпь (2,3 %) и боль в животе (2,0 %). Наиболее частые серьезные связанные с терапией НЛР были зарегистрированы у 7 (1,0 %) пациентов, получавших

рилпивирин. Медиана длительности терапии у пациентов из группы рилпивирин и эфавиренза была равна 104,3 и 104,1 недели, соответственно. Большинство НЛР возникали в первые 48 недель лечения.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (Рилпивирин + ФР)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	снижение количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	синдром иммунной реактивации
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	повышение уровня общего холестерина (натошак), повышение уровня холестерина ЛПНП (натошак)
	Часто	снижение аппетита, повышение уровня триглицеридов (натошак)
Психические нарушения	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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	повышение уровня трансаминаз
	Часто	повышение уровня билирубина

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	усталость

ФР – фоновый режим

N = количество субъектов

Отклонения лабораторных показателей

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром иммунной реактивации

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

Особые группы пациентов

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

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

Дети

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

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Данные по передозировке препарата у людей малочисленны.

Симптомы

Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или необычные сновидения.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства системного действия, противовирусные средства прямого действия, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AG05.

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.

Противовирусная активность *in vitro*

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях с медианным значением EC₅₀ для ВИЧ-1/ШВ, равным 0,73 нмоль (0,27 нг/мл). Рилпивирин обладает ограниченной активностью в отношении ВИЧ-

2 *in vitro* со значениями EC_{50} от 2510 до 10830 нмоль (920–3970 нг/мл), однако ввиду отсутствия данных клинических исследований, рилпивирин не рекомендуется назначать для лечения ВИЧ-2-инфекции.

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

Резистентность

Клеточная культура

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

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

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

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

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

Подростки, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

По данным анализа резистентности на неделе 240 исследования TMC278-C213 ассоциированные с резистентностью к рилпивирину мутации были зарегистрированы у 46,7 % (7/15) участников с вирусологической неудачей и имеющимися результатами генотипирования после исходной оценки. У всех участников с мутациями, ассоциированными с резистентностью к рилпивирину, на последней точке с результатами генотипирования после исходного уровня также присутствовала по крайней мере одна возникшая во время лечения мутация, ассоциированная с резистентностью к НИОТ.

Принимая во внимание все имеющиеся данные, полученные *in vitro* и *in vivo* от ранее нелеченых пациентов, следующие мутации, связанные с резистентностью, могут повлиять на

действие рилпивирина при их наличии на исходном этапе: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Эти мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, необходимо учитывать лишь при назначении рилпивирина ранее не леченным пациентам. Эти мутации, связанные с резистентностью, были получены на основании данных *in vivo* только по ранее не леченным пациентам и поэтому не могут быть использованы для прогнозирования активности рилпивирина у пациентов с вирусологической неудачей ранее проведенной антиретровирусной терапии.

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

Перекрестная резистентность

Сайт-направленные мутантные штаммы вируса, устойчивые к ННИОТ

В панели из 67 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 64 (96 %) из этих штаммов. Отдельные мутации, связанные с потерей чувствительности к рилпивирину, включали: K101P, Y181I и Y181V. Замена K103N сама по себе не приводила к снижению восприимчивости к рилпивирину, но сочетание K103N и L100I привело к 7-кратному снижению чувствительности к данному препарату.

Рекомбинантные клинические изоляты

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

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

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

При изучении применения рилпивирина в дозах, превышающих терапевтические (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день), у здоровых взрослых добровольцев, максимальные средние и согласованные во времени (верхняя граница 95 % доверительного интервала) различия интервала QTcF по сравнению с плацебо после коррекции по исходным значениям составили 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) мс, соответственно. В равновесном состоянии при приеме рилпивирина в дозах 75 мг и 300 мг один раз в день средняя максимальная концентрация в

плазме крови ($C_{\max}$) была выше примерно в 2,6 и 6,7 раза по сравнению со средним равновесным значением $C_{\max}$ на фоне терапии рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

В исследования включали инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 5000 копий/мл, им проводили скрининг на чувствительность к НИОТ и отсутствие специфических мутаций, связанных с резистентностью к НИОТ. В ECHO фоновый режим включал НИОТ, тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин. В THRIVE фоновый режим состоял из 2 выбранных исследователем НИОТ: тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин или зидовудин + ламивудин или абакавир + ламивудин. В ECHO рандомизация была стратифицирована путем скрининга вирусной нагрузки. В THRIVE рандомизация была стратифицирована на основании скрининга вирусной нагрузки и фонового режима НИОТ.

В этот анализ включено 690 пациентов из исследования ECHO и 678 пациентов из исследования THRIVE, которые завершили 96 недель лечения, либо досрочно прекратили терапию до этого времени.

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

Таблица 3. Исходные характеристики заболевания у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенный анализ)		
	Объединенные данные из исследований ECHO и THRIVE	
	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N = 682
Исходные характеристики заболевания		
Медиана плазменной РНК ВИЧ-1 на исходном уровне (диапазон), $\log_{10}$, копий/мл	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Медиана CD4+ количество клеток на исходном уровне (диапазон), $\times 10^6$ клеток/л	249 (1–888)	260 (1–1137)
Процент пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита В/С	7,3 %	9,5 %
Процент пациентов со следующими фоновыми режимами:		
тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин	80,2 %	80,1 %
зидовудин + ламивудин	14,7 %	15,1 %
абакавир + ламивудин	5,1 %	4,8 %

ФР = фоновый режим

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

Таблица 4. Результат оценки вирусологического ответа у взрослых пациентов в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенные данные на неделе 48 (основной анализ) и на неделе 96; ITT-TLOVR*)						
	Результат анализа на неделе 48			Результат анализа на неделе 96		
	рилпиви рин + ФР N = 686	эфавиренз + ФР N=682	Наблюдае мое различие (95 % (ДИ) [±])	рилпиви рин + ФР N = 686	эфавиренз + ФР N=682	Наблюдае мое различие (95 % (ДИ) [±])
Ответ (подтверждено РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) ^{§ #}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Отсутствие ответа						
Вирусологическая неудача [†]						
Все случаи	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	НО	11,5 % (79/686)	5,9 % (4,0/682)	НО
≤100000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	НО	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	НО
>100000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	НО	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	НО
Смерть	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	НО	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	НО
Прекращение терапии из-за нежелательных явлений (НЯ)	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	НО	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	НО
Прекращение терапии по другим причинам, не связанным с НЯ [§]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	НО	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	НО
Ответ по подкатегории						
По фоновому НИОТ						
Тенофовир/эмтрицитабин	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Зидовудин/ламивудин	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Абакавир/ламивудин	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
По базовой вирусной нагрузке (копий/мл)						
≤100000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
>100 000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
По уровню CD4 на исходном уровне (x 10⁶ клеток/л)						
<50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥50 – <200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)

$\geq 200 - < 350$	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

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

* популяция «назначенного лечения» – анализ времени до потери вирусологического ответа.

± основываясь на нормальной аппроксимации.

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

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

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

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

На основании объединенного анализа данных исследований ECHO и THRIVE на неделе 96 средние изменения числа CD4+ клеток от исходного уровня составили $+228 \times 10^6$ клеток/л в группе рилпивирин и $+219 \times 10^6$ клеток/л в группе эфавиренза [расчетная разность между вариантами терапии (95 % ДИ): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

Таблица 5. Результаты оценки резистентности с подразделением по фоновому режиму НИОТ (анализ резистентности на основании объединенных данных из исследований ECHO и THRIVE до недели 96)				
	тенфовир/ эмтрицитабин	зидовудин/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Все*
<i>Получавшие рилпивирин</i>				
Резистентность [#] к эмтрицитабину/ламивудину % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Резистентность к рилпивирину % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Получавшие эфавиренз</i>				
Резистентность к эмтрицитабину/ламивудину % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Резистентность к эфавирензу % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

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

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

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

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

Дети

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

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

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

Таблица 6. Вирусологические исходы у подростков в исследовании TMC278-C213 – анализы на неделях 48 и 240; ITT-TLOVR*		
	Неделя 48 N=36	Неделя 240 N=32

Ответ (подтвержденный уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Отсутствие ответа		
Вирусологическая неудача [±]		
Всего	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Увеличение числа CD4+ клеток (среднее значение)	201,2 × 10 ⁶ клеток/л	113,6 × 10 ⁶ клеток/л

N = число участников в терапевтической группе.

* популяция «назначенного лечения» – анализ времени до потери вирусологического ответа

§ пациенты, которые достигли вирусологического ответа (два последовательных анализа с вирусной нагрузкой <50 копий/мл), у которых он сохранялся до Недели 48 и 240.

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

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

Беременность

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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

Влияние пищи на абсорбцию

Концентрация рилпивирина была примерно на 40 % ниже при приеме препарата натощак, по сравнению с приемом совместно с пищей стандартной калорийности (533 ккал) или с пищей с высоким содержанием жиров (928 ккал). Когда рилпивирин принимали, запивая питательным напитком, обогащенным белками, концентрация рилпивирина оказывалась на 50 % ниже, чем при его одновременном приеме с пищей. Для достижения оптимальной абсорбции рилпивирин **требуется принимать с пищей**. Прием рилпивирина натощак или только с питательным напитком может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме, что потенциально может снизить терапевтический эффект рилпивирина.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пол

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

Раса

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

Печеночная недостаточность

Рилпивирин в основном метаболизируется и выводится печенью.

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

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

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

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

Коинфекция вирусом гепатита В и/или С

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетика рилпивирина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Почки выводятся незначительное количество рилпивирина. 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 рилпивирина вследствие почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек совместное применение препарата рилпивирина с сильным ингибитором СYP3A следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение рилпивирина из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови (см. раздел 4.2).

Беременность и послеродовый период

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

У женщин, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день во 2-м триместре беременности, средние значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} общего рилпивирина были соответственно на 21 %, 29 %

и 35 % ниже по сравнению с послеродовым периодом; в течение 3-го триместра беременности значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно на 20 %, 31 % и 42 % ниже по сравнению с послеродовым периодом.

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

Фармакокинетика общего рилпивирина (среднее $\pm$ SD, t_{max} : медиана [диапазон])	Послеродовый период (6–12 недель) (n=11)	2-ой триместр беременности (n=15)	3-ий триместр беременности (n=13)
C_{min} , нг/мл	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{max} , нг/мл	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 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 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

Дети

Фармакокинетика рилпивирина у ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ) и которые принимали рилпивирин в дозе 25 мг однократно в день, была сопоставимой с таковой у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию принимавших рилпивирин в дозе 25 мг однократно в день. По результатам исследования ТМС278-С213 у пациентов подросткового возраста (с массой тела от 33 до 92 кг), как и у взрослых, не было выявлено никакого влияния массы тела на фармакокинетику рилпивирина.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Гипролоза низкозамещенная
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Повидон (К30)
Полисорбат 20
Натрия стеарилфумарат

Состав пленочной оболочки

Гипромеллоза Е15
Лактозы моногидрат
Макрогол 6000
Триэтилцитрат
Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д.23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000126)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Лаконивир доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.