

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

РИЛПИРИВО, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рилпивирин.

Каждая таблетка содержит 25 мг рилпивирина (в виде рилпивирина гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Препарат РИЛПИРИВО показан для лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей в возрасте от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ-1 $\leq 100\,000$ копий/мл. При применении препарата РИЛПИРИВО 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 РИЛПИРИВО следует применять только в сочетании с другими антиретровирусными средствами.

Режим дозирования

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

Коррекция дозы

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

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата РИЛПИРИВО в срок до 12 часов от обычного времени приема следует как можно скорее принять таблетку с пищей, следующую таблетку

необходимо принять в обычное время. Если прошло более 12 часов с момента пропуска приема таблетки, пропущенную дозу принимать не следует, следующую таблетку необходимо принять в обычное время.

Если в течение первых 4 часов после приема препарата возникает рвота, то пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата РИЛПИРИВО. Если рвота возникает более чем через 4 часа от приема препарата, то в дополнительном приеме препарата необходимости нет и следующая таблетка принимается в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

Информация о применении 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 рилпировин не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Беременность

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

Дети

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Безопасность и эффективность препарата РИЛПИРИВО у детей в возрасте от 0 до 12 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат РИЛПИРИВО следует принимать внутрь вместе с пищей, примерно в одно и то же время каждый день.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывать, не измельчать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рилпивирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с препаратами, значительно понижающими концентрацию рилпивирина в плазме, поскольку это может привести к потере вирусологического ответа или к развитию устойчивости к препарату РИЛПИРИВО или ко всему классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме может произойти в тех случаях, когда принимаемые одновременно с препаратом РИЛПИРИВО препараты метаболизируются посредством изофермента CYP3A или повышают pH в желудке (см. раздел 4.5):
 - противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин;
 - противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин;
 - ингибиторы протонной помпы – эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол;
 - глюкокортикостероидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
 - препараты на основе зверобоя продырявленного (*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 РИЛПИРИВО пациентам, которые ранее не получали антиретровирусного лечения.

По результатам анализа эффективности на основании объединенных 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 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 18 лет) в исследовании TMC278-C213, в целом согласовывались с приведенными выше результатами (подробные сведения представлены в разделе 5.1).

Лечение рилпивиринотом 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 рилпивирина 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. Рилпивирин следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Синдром иммунной реактивации

К началу комбинированной АРТ (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 пневмонию (*Pneumocystis jirovecii*). 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 варьирует: заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.8).

Беременность

Рилпивирин следует принимать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск. На фоне терапии рилпивиринотом 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, наблюдавшейся во время беременности, сопровождалась повышенным риском вирусологической неудачи, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.2). В качестве альтернативы возможен переход на другую схему АРТ.

Вспомогательные вещества

Препарат РИЛПИРИВО содержит лактозу (в форме лактозы моногидрата). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм рилпивирина

Рилпивирин метаболизируется с участием изоферментов CYP3A, поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3A, влияют на выведение рилпивирина.

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

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

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

Влияние рилпивирина на метаболизм других лекарственных средств

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

Рилпивирин ингибирует Р-гликопротеин *in vitro* (концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) составляет 9,2 мкмоль/л). В клинических исследованиях рилпивирин не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако при совместном применении с рилпивиринем нельзя полностью исключить возможность повышения 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.

Исследование взаимодействий с другими препаратами изучалось только у взрослых пациентов. Лекарственные взаимодействия рилпивирина при одновременном приеме с другими лекарственными препаратами представлены в таблице (повышение обозначается символом «↑», понижение – «↓», отсутствие изменений – «↔», если взаимодействие неприменимо, оно обозначено аббревиатурой НП, доверительный интервал – ДИ, максимальная концентрация в плазме крови – C_{max}, минимальная – C_{min}, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» – AUC).

Таблица 1. Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические показатели лекарственных препаратов Метод наименьших квадратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
-------------------------	--	---

Среднее отношение (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта)		
Противовирусные препараты		
<i>Антиретровирусные средства</i>		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)/ Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ)</i>		
Диданозин ^{1,2} 400 мг в сутки	АUC диданозина ↑ 12% C _{min} диданозина НП C _{max} диданозина ↔ АUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с диданозином коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина
Тенофовира дизопроксил фумарат ^{1,2} 300 мг в сутки	АUC тенофовира ↑ 23% C _{min} тенофовира ↑ 24% C _{max} тенофовира ↑ 19% АUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с тенофовира дизопроксил фумаратом коррекции дозы не требуется
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не изучалось. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий	Коррекции дозы не требуется
<i>ННИОТ</i>		
Делавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин	Не изучалось	Не рекомендуется принимать препарат РИЛПИРИВО одновременно с другими ННИОТ
<i>Ингибиторы протеазы, усиленные низкой дозой ритонавира</i>		
Дарунавир/ритонавир ^{1,2} 800/100 мг в сутки	АUC дарунавира ↔ C _{min} дарунавира ↓ 11% C _{max} дарунавира ↔ АUC рилпивирина ↑ 130% C _{min} рилпивирина ↑ 178% C _{max} рилпивирина ↑ 79% (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется
Лопинавир/ритонавир (мягкие желатиновые капсулы) ^{1,2} 400/100 мг два раза в сутки	АUC лопинавира ↔ C _{min} лопинавира ↓ 11% C _{max} лопинавира ↔ АUC рилпивирина ↑ 52% C _{min} рилпивирина ↑ 74% C _{max} рилпивирина ↑ 29% (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с лопинавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется
Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир,	Не изучалось	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться

саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)		повышение концентраций рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется
Ингибиторы протеазы без усиления ритонавиром		
Фармакологически не усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина в плазме крови (ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется
Антагонисты CCR5		
Маравирик	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Ингибиторы интегразы ВИЧ		
Ралтегравир ¹	AUC ралтегравира ↑ 9% C _{min} ралтегравира ↑ 27% C _{max} ралтегравира ↑ 10% AUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↔ C _{max} рилпивирина ↔	Коррекции дозы не требуется
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Симепревир ¹ 150 мг один 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 CYP3A)	Применение препарата РИЛПИРИВО в комбинации с данными противосудорожными средствами противопоказано
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол ^{1, 2} 400 мг один раз в сутки	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%	При одновременном приеме рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг в сутки с кетоконазолом коррекции дозы не требуется

	$C_{\max}$ рилпивирин ↑ 30% (ингибирование изофермента CYP3A)	
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирин в плазме крови (ингибирование изофермента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется
Противотуберкулезные препараты		
Рифабутин ^{1, 2} 300 мг один раз в сутки ³ 300 мг один раз в сутки (+25 мг рилпивирин один раз в сутки) 300 мг один раз в сутки (+50 мг рилпивирин один раз в сутки)	AUC рифабутин ↔ $C_{\min}$ рифабутин ↔ $C_{\max}$ рифабутин ↔ AUC 25-О-деацетил-рифабутин ↔ $C_{\min}$ 25-О-деацетил-рифабутин ↔ $C_{\max}$ 25-О-деацетил-рифабутин ↔ AUC рилпивирин ↓ 42% $C_{\min}$ рилпивирин ↓ 48% $C_{\max}$ рилпивирин ↓ 31% AUC рилпивирин ↑ 16%* $C_{\min}$ рилпивирин ↔* $C_{\max}$ рилпивирин ↑ 43%* * По сравнению с приемом 25 мг рилпивирин один раз в сутки (индукция изофермента CYP3A)	При одновременном применении препарата РИЛПИРИВО с рифабутином доза препарата РИЛПИРИВО должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза препарата РИЛПИРИВО должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки
Рифампицин ^{1, 2} 600 мг один раз в сутки ³	AUC рифампицин ↔ $C_{\min}$ рифампицин НП $C_{\max}$ рифампицин ↔ AUC 25-О-деацетил-рифампицин ↓ 9% $C_{\min}$ 25-О-деацетил-рифампицин ↔ НП $C_{\max}$ 25-О-деацетил-рифампицин ↔ AUC рилпивирин ↓ 80% $C_{\min}$ рилпивирин ↓ 89% $C_{\max}$ рилпивирин ↓ 69% (индукция изофермента CYP3A)	Применение препарата РИЛПИРИВО в комбинации с рифампицином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирин
Рифапентин	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови	Применение РИЛПИРИВО в комбинации с рифапентином противопоказано, так как это может привести к утрате

	(индукция изофермента CYP3A)	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 РИЛПИРИВО 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 ^{1, 2} 20 мг в сутки	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 РИЛПИРИВО в комбинации с омепразолом противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина
Лансопрозол Рабепразол Пантопрозол Эзомепразол	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	Применение препарата РИЛПИРИВО в комбинации с ингибиторами протонного насоса противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин ^{1, 2} Однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирина	AUC рилпивирина ↓ 9% C _{min} рилпивирина НП C _{max} рилпивирина ↔	Препарат РИЛПИРИВО следует применять с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами H ₂ -рецепторов. Рилпивирина можно комбинировать только с антагонистами H ₂ -рецепторов, применяемыми один раз в сутки. Антагонисты H ₂ -рецепторов следует
Фамотидин ^{1, 2} Однократная доза 40 мг, принимаемая за два часа до рилпивирина	AUC рилпивирина ↓ 76% C _{min} рилпивирина НП C _{max} рилпивирина ↓ 85% (снижение всасывания в связи с повышением значения pH в желудке)	

Фамотидин ^{1, 2} Однократная доза 40 мг, принимаемая за четыре часа до рилпивирина	AUC рилпивирин ↑ 13% C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↑ 21%	принимать строго как минимум за 12 часов до или через четыре часа после приема рилпивирин
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 РИЛПИРИВО следует применять с осторожностью одновременно с антацидными средствами. Антациды могут приниматься как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирин
Наркотические анальгетики		
Метадон ¹ 60–100 мг один раз в сутки 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 РИЛПИРИВО коррекции дозы не требуется. Тем не менее рекомендуется клинический мониторинг в связи с необходимостью коррекции режима поддерживающей терапии метадон у некоторых пациентов
Антиаритмические средства		
Дигоксин ¹	AUC дигоксин ↔ C _{min} дигоксин НП C _{max} дигоксин ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с дигоксином
Антикоагулянты		
Дабигатран этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатран в плазме не может быть исключен (ингибирование кишечного Р- гликопротеина)	Препарат РИЛПИРИВО следует применять с осторожностью одновременно с дабигатран этексилатом
Противодиабетические средства		
Метформин ¹ (разовая доза 850 мг)	AUC метформин ↔ C _{min} метформин НП C _{max} метформин ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с метформином
Лекарственные препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови (индукция изофермента CYP3A)	РИЛПИРИВО противопоказано применять одновременно с препаратами на основе зверобоя продырявленного, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин
Анальгетики		
Парацетамол ^{1, 2}	AUC парацетамола ↔	Коррекции дозы не требуется

500 мг однократная доза	C_{min} парацетамола НП C_{max} парацетамола ↔ AUC рилпивиринина ↔ C_{min} рилпивиринина ↑ 26% C_{max} рилпивиринина ↔	
Эстрогенсодержащие контрацептивные средства		
Этинилэстрадиол ^{1, 2} 0,035 мг в сутки Норэтиндрон ^{1, 2} 1 мг в сутки	AUC этинилэстрадиола ↔ C_{min} этинилэстрадиола ↔ C_{max} этинилэстрадиола ↑ 17% AUC норэтиндрона ↔ C_{min} норэтиндрона ↔ C_{max} норэтиндрона ↔ AUC рилпивиринина ↔*** C_{min} рилпивиринина ↔*** C_{max} рилпивиринина ↔*** *** С учетом данных группы исторического контроля	Коррекции дозы не требуется
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин ^{1, 2} 40 мг один раз в сутки	AUC аторвастатина ↔ C_{min} аторвастатина ↓ 15% C_{max} аторвастатина ↑ 35% AUC рилпивиринина ↔ C_{min} рилпивиринина ↔ C_{max} рилпивиринина ↓ 9%	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с аторвастатином коррекции дозы не требуется
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)		
Силденафил ^{1, 2} 50 мг однократная доза	AUC силденафила ↔ C_{min} силденафила НП C_{max} силденафила ↔ AUC рилпивиринина ↔ C_{min} рилпивиринина ↔ C_{max} рилпивиринина ↔	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с силденафилом коррекции дозы не требуется
Варденафил Тадалафил	Не изучалось	При одновременном приеме препарата РИЛПИРИВО с ингибиторами ФДЭ-5 коррекции дозы не требуется

¹ Взаимодействие между рилпивиринином и лекарственным препаратом изучалось в ходе клинического исследования. Все остальные лекарственные взаимодействия предполагаются.

² Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось при приеме рилпивиринина в дозе, превышающей рекомендуемую. Рекомендации по дозированию относятся к рекомендуемой дозе рилпивиринина (25 мг один раз в сутки).

³ Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось при приеме рилпивиринина в дозе, превышающей рекомендуемую.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивиринина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что высокие дозы рилпивиринина (75 мг один раз в сутки и 300 мг один раз в сутки) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме. В связи с этим препарат РИЛПИРИВО 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 на животных не было выявлено признаков репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

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 (см. раздел 5.3).

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. При приеме рилпивирина может 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 (НЛР) (см. раздел 5.1). Наиболее частые НЛР ($\geq 2\%$), интенсивность которых была по крайней мере умеренной, включали депрессию (4,1%), головную боль (3,5%), бессонницу (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в животе (2,0%). Наиболее частые серьезные связанные с терапией НЛР были зарегистрированы у 7 (1,0%) пациентов, получавших рилпивирин. Медиана длительности терапии у пациентов из группы рилпивирина и эфавиренза была равна 104,3 и 104,1 недели соответственно. Большинство НЛР возникали в первые 48 недель лечения.

Определенные возникшие во время лечения клинические лабораторные отклонения (степени 3 или 4), которые расценивались как НЛР и были зарегистрированы у пациентов, получавших рилпивириин, включали повышение уровня панкреатической амилазы (3,8%), повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) (2,3%), повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,6%), повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (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 рилпивириин, приведены в таблице 2. НЛР распределены по частоте возникновения и системно-органным классам. Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, 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 рилпивирином (объединенные данные из III фазы исследований ECHO и THRIVE на 96-й неделе анализа), N=686

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции (Рилпивириин + фоновый режим (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
Желудочно-кишечные нарушения	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

Отклонения лабораторных показателей

В ходе 96-недельных контролируемых клинических исследований III фазы ECHO и

THRIVE в группе приема рилпивирина среднее изменение уровня общего холестерина (натошак) от исходного уровня составляло 5 мг/дл, холестерина липопротеинов высокой плотности (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).

Дети

Оценка безопасности основана на результатах анализа данных, полученных на 48-й 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-й или 2-й 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 рилпивирина у детей <12 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Прочие особые популяции

Пациенты, коинфицированные 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 рилпивирина у коинфицированных пациентов сопоставима с таковой у пациентов без коинфекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

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

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Данные по передозировке препарата РИЛПИРИВО 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 электрокардиограмму (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр для получения последних рекомендаций по терапии передозировки. Поскольку рилпивириин характеризуется высокой степенью связывания 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; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AG05

Механизм действия

Рилпивириин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирина опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1. Рилпивириин не ингибирует клеточные альфа-, бета-, гамма-ДНК-полимеразы человека.

Противовирусная активность *in vitro*

Рилпивириин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях с медианным значением EC_{50} для ВИЧ-1/ПВ, равным 0,73 нмоль (0,27 нг/мл). Рилпивириин обладает ограниченной активностью в отношении ВИЧ 2-го типа (ВИЧ-2) *in vitro* со значениями EC_{50} от 2510 до 10 830 нмоль (920–3970 нг/мл), однако ввиду отсутствия данных клинических исследований рилпивириин не рекомендуется назначать для лечения ВИЧ-2-инфекции.

Рилпивириин 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 EC₅₀ 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 объединенных 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 рилпивирина. Мутации, связанные с резистентностью к ННИОТ и зарегистрированные по крайней мере у 2 пациентов с вирусологической неудачей на фоне терапии рилпивирином, 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 рилпивирином 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 рилпивирином 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-й и 96-й неделях были схожи.

В анализе объединенных 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 рилпивирином 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 не леченных 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 леченым пациентам. Эти мутации, связанные с резистентностью, были получены на основании данных *in vivo* только по ранее не леченым пациентам и поэтому не могут быть использованы для прогнозирования активности рилпивирина у пациентов с вирусологической неудачей ранее проведенной антиретровирусной терапии.

Как и в случае с другими антиретровирусными препаратами, при применении рилпивирина 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 противовирусную 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 рилпивирин 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, невирапин – 1/9.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирин при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на длительность интервала QTcF (интервал QT, скорректированный по ЧСС при помощи формулы 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 рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день клинически значимого влияния на интервал QTc не отмечалось.

При изучении применения рилпивирин в дозах, превышающих терапевтические (75 мг день и 300 мг один раз в день), у здоровых взрослых добровольцев максимальные средние согласованные во времени (верхняя граница 95% ДИ) 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 рилпивирин в дозах 75 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 ФР. 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, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день в дополнение к ФР, в сравнении с пациентами, получавшими эфавиренз 600 мг один раз ежедневно в дополнение к ФР. В каждом исследовании была установлена схожая с препаратом сравнения эффективность рилпивирина, 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 ННИОТ. В ECHO ФР включал НИОТ, тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин. В THRIVE ФР состоял из 2 выбранных исследователем НИОТ: тенофовира дизопроксила 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 ФР 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) × 10 ⁶ клеток/л	249 (1–888)	260 (1–1137)
Процент пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В/С	7,3%	9,5%
Процент пациентов со следующими ФР: тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин	80,2%	80,1%
зидовудин + ламивудин	14,7%	15,1%
абакавир + ламивудин	5,1%	4,8%

В таблице 4 ниже показаны результаты анализа эффективности на неделях 48 и 96 для пациентов, получавших рилпивирин, и пациентов, получавших эфавиренз, согласно объединенным данным исследований ECHO и THRIVE. Доля ответивших (подтвержденная не выявляемая вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на неделе 96 была сопоставима между группами лечения рилпивирин и эфавирензом. Частота вирусологической

неудачи была выше в группе рилпивирина, 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-й неделе, чем в группе рилпивирина. 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	Наблюдаемо е различие (95% ДИ) ¹	Рилпиви рин + ФР N=686	Эфавиренз + ФР N=682	Наблюдае мое различие (95% ДИ)
Ответ (подтверждено РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) ^{2,3}	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						
Вирусологич еская неудача ⁴						
Все случаи	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	Не определялось (НО)	11,5% (79/686)	5,9% (4,0/682)	НО
≤100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	НО	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	НО
>100 000	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 ⁵	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/эмт рицитабин	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/лам ивудин	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/лами вудин	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)						
≤100 000	90,2%	83,6%	6,6	84,0%	79,9%	4,0

	(332/368)	(276/330)	(1,6; 11,5)	(369/368)	(263/329)	(-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 ($\times 10^6$ 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 , но <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 , но <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)

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

¹ Основываясь на нормальной аппроксимации.

² Пациенты, которые достигли вирусологического ответа (два последовательных анализа с вирусной нагрузкой <50 копий/мл) и поддерживают его до недели 48/96.

³ 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.

⁴ 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).

⁵ 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 разница между вариантами терапии (95% ДИ): 11,3 (-6,8; 29,4)).

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

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

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

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

¹ Резистентность была определена как появление любой мутации, связанной с резистентностью, при неудаче.

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

Исследование ТМС278-С204 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 ННИОТ по выбору исследователя: зидовудин + ламивудин либо тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин.

В исследование ТМС278-С204 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 ННИОТ или ингибитором протеазы была ≤ 2 недель, предшествующее применение ННИОТ не допускалось. Им проводили скрининг на чувствительность к ННИОТ 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 ФР, содержащим два ННИОТ, изучали в исследовании ТМС278-С213, представляющем собой открытое исследование II фазы в единственной группе ранее не получавших антиретровирусной терапии подростков, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела не менее 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 log₁₀ копий/мл, медиана исходного числа CD4+ лимфоцитов – 414×10^6 клеток/л (диапазон: $25\text{--}983 \times 10^6$ клеток/л).

В таблице 6 обобщены результаты оценки вирусологических исходов на неделе 48 и неделе 240 в исследовании ТМС278-С213. 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) ¹	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤100 000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
>100 000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Отсутствие ответа		
Вирусологическая неудача ²		
Всего	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤100 000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
>100 000	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

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

¹ Пациенты, которые достигли вирусологического ответа (два последовательных анализа с вирусной нагрузкой <50 копий/мл), у которых он сохранялся до недель 48 и 240.

² Вирусологическая неудача в анализе эффективности: пациенты с реактивацией вируса (подтвержденная вирусная нагрузка ≥50 копий/мл после достигнутого ответа) или без супрессии когда-либо в анамнезе (т.е. без подтвержденной вирусной нагрузки <50 копий/мл, продолжающие терапию или прекратившие ее в связи с отсутствием или потерей эффективности).

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

Беременность

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства 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 рилпивирина в плазме обычно достигается в течение 4–5 часов. Абсолютная биодоступность рилпивирина неизвестна.

Влияние пищи на абсорбцию

Концентрация рилпивирина была примерно на 40% ниже при приеме рилпивирина 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 неизмененном виде, составляло в среднем 25% от принятой дозы. В моче было обнаружено лишь незначительное количество неизмененного рилпивирина (менее 1% от принятой дозы).

Применение в особых популяциях

Дети и подростки (до 18 лет)

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

Пожилые пациенты

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.

Нарушение функции печени

Рилпивирин в основном метаболизируется и выводится печенью. В исследовании, в ходе которого сравнивали 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 несвязанного 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.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рилпивирина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Почками выводится 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 рилпивирин с сильным ингибитором СУРЗА следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ может существенно ускорить выведение рилпивирин из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови (см. раздел 4.2).

Беременность и послеродовой период

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

У женщин, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день во 2-м триместре беременности, средние значения C_{max} , площади под кривой «концентрация – время» от 0 до 24 часов (AUC_{24h}) и C_{min} общего рилпивирин были соответственно на 21, 29 и 35% ниже по сравнению с послеродовым периодом; в течение 3-го триместра беременности значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно на 20, 31 и 42% ниже по сравнению с послеродовым периодом.

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

Фармакокинетика общего рилпивирин (среднее $\pm$ SD, время достижения максимальной концентрации (t_{max}), медиана [диапазон])	Послеродовой период (6–12 недель) (n=11)	2-й триместр беременности (n=15)	3-й 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

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном применении

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

Исследования репродуктивной токсичности

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

Канцерогенность и мутагенность

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

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

В исследовании образования микронуклеусов *in vivo* у мышей рилпивирин не вызывал повреждение хромосом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Кроскармеллоза натрия
Повидон K25
Магния стеарат
Полисорбат 20

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт
Макрогол 3350
Тальк
Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00; +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +37 (517) 336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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