

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

Рилпивирин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рилпивирин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит рилпивирин гидрохлорид, эквивалентный 25 мг рилпивирин.

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 от белого до почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

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

Препарат Рилпивирин 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 (АРТ) с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 $\leq 100\,000$ копий/мл.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования***Взрослые***

Рекомендуемая доза препарата Рилпивирин составляет одну таблетку дозировкой 25 мг один раз в сутки.

Коррекция дозы

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

один раз в сутки (см. раздел 4.5).

Пропуск дозы

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

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Беременность

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

Дети

Дети и подростки от 12 до 18 лет

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для

взрослых.

Дети до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Рилпивирин у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат Рилпивирин следует принимать один раз в сутки **во время еды**. 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 Рилпивирин не следует принимать совместно со следующими лекарственными препаратами в связи с вероятностью значительного снижения концентрации рилпивирина в плазме крови (вследствие индукции ферментов СYP3A или повышения pH желудка), которое может привести к потере терапевтического эффекта препарата Рилпивирин (см. раздел 4.5):
 - противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин;
 - противотуберкулезные препараты: рифампицин, рифапентин;
 - ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
 - системный глюкокортикоид дексаметазон, за исключением лечения однократной дозой;
 - 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 препарата Рилпивирин 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 Рилпивирин 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 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 приведенными выше результатами (подробные сведения представлены в разделе 5.1).

Лечение рилпивиринем 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 Рилпивирин 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). Препарат Рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на скорректированный интервал QT. Препарат Рилпивирин 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 Рилпивирин следует принимать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск. На фоне терапии рилпивиринем 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 антиретровирусной терапии (АРТ).

Вспомогательные вещества

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

Препарат Рилпивирин содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит менее 1

ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на концентрацию рилпивирина

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

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

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

Влияние рилпивирина на другие лекарственные средства

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

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

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

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

Таблица взаимодействий

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

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

Таблица 1: Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы		
Лекарственные препараты в соответствии с терапевтической областью	Лекарственные взаимодействия, среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации относительно совместного приема
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА		
Антиретровирусные средства		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ/ Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (Н[т]ИОТ) ВИЧ		
Диданозин* 400 мг один раз в день	диданозин AUC ↑ 12 % диданозин C _{min} НП	Коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать, как

	диданозин C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	минимум, за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина.
Тенофовира дизопроксила фумарат *# 245 мг в сутки	тенофовир AUC ↑ 23 % тенофовир C _{min} ↑ 24 % тенофовир C _{max} ↑ 19 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не предполагается.	Коррекции дозы не требуется.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ		
ННИОТ (делавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Не изучалось.	Не рекомендуется принимать рилпивирин совместно с другими ННИОТ.
Ингибиторы протеазы ВИЧ - прием совместно с низкой дозой ритонавира		
Дарунавир/ритонавир*# 800/100 мг один раз в день	дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11 % дарунавир C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↑ 130 % рилпивирин C _{min} ↑ 178 % рилпивирин C _{max} ↑ 79 % (ингибирование ферментов CYP3A)	Совместное применение рилпивирина с ингибиторами протеазы (усиленные низкой дозой ритонавира) приводит к увеличению концентрации рилпивирина в плазме, однако коррекции дозы не требуется.
Лопинавир/ ритонавир (мягкие желатиновые капсулы)*# 400/100 мг два раза в день	лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↓ 11 % лопинавир C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↑ 52 % рилпивирин C _{min} ↑ 74 % рилпивирин C _{max} ↑ 29 % (ингибирование ферментов CYP3A)	
Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Не изучалось.	
Ингибиторы протеазы ВИЧ - без совместного приема низкой дозы ритонавира		
Фармакологически не усиленные ингибиторы протеаз (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина в плазме крови. (ингибирование ферментов CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
Антагонисты CCR5		
Маравирок	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Коррекции дозы не требуется.
Ингибитор переноса цепи интегразой ВИЧ		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9 % ралтегравир C _{min} ↑ 27 % ралтегравир C _{max} ↑ 10 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Коррекции дозы не требуется.

Симепревир*	симепревир AUC ↔ симепревир C _{min} ↔ симепревир C _{max} ↑ 10 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 25 % рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Ожидается значимое снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с данными противосудорожными средствами, так как это может привести к снижению терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ		
Кетоконазол*# 400 мг один раз в день	кетоконазол AUC ↓ 24 % кетоконазол C _{min} ↓ 66 % кетоконазол C _{max} ↔ (индукция CYP3A вследствие приема высоких доз рилпивирин в исследовании) рилпивирин AUC ↑ 49 % рилпивирин C _{min} ↑ 76 % рилпивирин C _{max} ↑ 30 % (ингибирование ферментов CYP3A)	При применении рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки совместно с кетоконазолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата Рилпивирин с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирин в плазме крови. (ингибирование ферментов CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин* 300 мг один раз в день†	рифабутин AUC ↔ рифабутин C _{min} ↔ рифабутин C _{max} ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C _{min} ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C _{max} ↔	В случае совместного применения рилпивирин с рифабутином, доза рилпивирин должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза рилпивирин должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки.
300 мг один раз в день (+ 25 мг рилпивирин один раз в день)	рилпивирин AUC ↓ 42 % рилпивирин C _{min} ↓ 48 % рилпивирин C _{max} ↓ 31 %	
300 мг один раз в день (+ 50 мг рилпивирин один раз в день)	рилпивирин AUC ↑ 16 % рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↑ 43 % *по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин в сутки (индукция ферментов CYP3A)	
Рифампицин*# 600 мг один раз в день	рифампицин AUC ↔ рифампицин C _{min} НП	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с

	рифампицин C _{max} ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9 % 25-дезацетил-рифампицин C _{min} НП 25-дезацетил-рифампицин C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↓ 80 % рилпивирин C _{min} ↓ 89 % рилпивирин C _{max} ↓ 69 % (индукция ферментов CYP3A)	рифампицином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирина (см. раздел 4.3).
Рифапентин	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с рифапентином, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирина (см. раздел 4.3).
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Не изучалось. Ожидается повышение концентрации рилпивирина. (ингибирование ферментов CYP3A)	По возможности следует рассмотреть применение альтернативного препарата, такого как азитромицин.
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ		
Дексаметазон (системное применение, за исключением применения однократной дозы)	Не изучалось. Ожидается дозозависимое снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Не следует применять рилпивирин в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме применения однократной дозы), поскольку одновременное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирина (см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительной терапии.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол* [#] 20 мг один раз в день	омепразол AUC ↓ 14 % омепразол C _{min} НП омепразол C _{max} ↓ 14 % рилпивирин AUC ↓ 40 % рилпивирин C _{min} ↓ 33 % рилпивирин C _{max} ↓ 40 % (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирина (см. раздел 4.3).
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	
БЛОКАТОРЫ H ₂ -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Фамотидин* [#] однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирина	рилпивирин AUC ↓ 9 % рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↔	Рилпивирин в комбинации с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов следует применять с особой осторожностью. Могут применяться только блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов, которые могут приниматься один раз в день.
Фамотидин* [#] однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа до рилпивирина	рилпивирин AUC ↓ 76 % рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↓ 85 %	

	(снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	Должен соблюдаться строгий график приема, блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов следует принимать как минимум за 12 часов до или через 4 часа после приема рилпивирин.
Фамотидин*# однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 часа до рилпивирин	рилпивирин AUC ↑ 13 % рилпивирин C _{min} НП рилпивирин C _{max} ↑ 21 %	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не изучалось. (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	
АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА		
Антацидные средства (например, гидроксид алюминия или магния, карбонат кальция)	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (снижение всасывания из-за повышения pH в желудке)	Рилпивирин в комбинации с антацидными средствами следует применять с особой осторожностью. Антациды следует принимать как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирин.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон* 60-100 мг один раз в день, индивидуально подобранная доза	R(-) метадон AUC ↓ 16 % R(-) метадон C _{min} ↓ 22 % R(-) метадон C _{max} ↓ 14 % рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↔* *на основе исторического контроля	Коррекции доз не требуется при инициации совместного приема метадона с рилпивирин. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов поддерживающая терапия метадон может потребовать коррекции дозы.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C _{min} НП дигоксин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатран этексилат	Не изучалось. Риск увеличения концентрации дабигатран в плазме не может быть исключен. (ингибирование Р-гликопротеина в стенке кишечника)	Комбинацию рилпивирин с дабигатран этексилатом следует применять с осторожностью.
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин* (однократная доза 850 мг)	метформин AUC ↔ метформин C _{min} НП метформин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция ферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться совместно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3).
АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол*# 500 мг однократная доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C _{min} НП парацетамол C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 26 % рилпивирин C _{max} ↔	Коррекции дозы не требуется.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		

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

AUC - площадь под кривой «концентрация-время».

C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови.

C_{min} - минимальная концентрация в плазме крови.

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

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

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

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном фармакодинамическом взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих скорректированный интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых выяснилось, что высокие дозы рилпивирина (75 мг и 300 мг один раз в день) удлиняют скорректированный интервал QT на электрокардиограмме (см. раздел 5.1). Препарат Рилпивирина следует применять с осторожностью в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся данные (от 300 до 1000 исходов беременности) по применению рилпивирина у беременных женщин свидетельствуют о том, что рилпивирина 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 рилпивирин во время беременности может рассматриваться, в случае необходимости.

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В программе клинических разработок [1368 пациентов в контролируемых исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE)] у 55,7 % участников была отмечена по крайней мере одна нежелательная лекарственная реакция (см. раздел 5.1). Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) (≥ 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.

Определенные 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 неделе анализа), N=686		
Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (рилпивирин +ФР)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	снижение количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	синдром иммунной реактивации
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	повышение уровня общего холестерина (натошак), повышение уровня холестерина ЛПНП (натошак)
	Часто	снижение аппетита, повышение уровня триглицеридов (натошак)
<i>Психические нарушения</i>	Очень часто	бессонница
	Часто	патологические сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	головная боль, головокружение
	Часто	сонливость
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	тошнота, повышение уровня панкреатической амилазы
	Часто	боль в животе, рвота, повышение уровня липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	повышение уровня трансаминаз
	Часто	повышение уровня билирубина
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	сыпь
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	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 рилпивирина среднее изменение уровня общего холестерина (натошак) от исходного уровня составляло 5 мг/дл, холестерина ЛПВП (натошак) - 4 мг/дл, холестерина ЛПНП (натошак) - 1 мг/дл и триглицеридов (натошак) - 7 мг/дл.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром иммунной реактивации

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

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 рилпивирином, 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 ко-инфицированных пациентов сопоставима с таковой у пациентов без ко-инфекции.

Дети

Применение у подростков (от 12 до 18 лет)

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

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

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

Применение у детей (от 0 до 12 лет)

Безопасность и эффективность рилпивирина у детей от 0 до 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

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

Опыт передозировки рилпивирин у людей ограничен.

Симптомы

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

Лечение

Специфический антидот для лечения передозировки препаратом Рилпивирин отсутствует. Лечение передозировки рилпивирин включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и электрокардиограмму

(корректированный интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Дальнейшая тактика ведения должна определяться исходя из клинических показаний, либо на основании рекомендаций Национального токсикологического центра (при его наличии). Поскольку рилпивирин в значительной степени связывается с белками плазмы, маловероятно, что диализ приведет к значительному выведению активной субстанции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AG05

Механизм действия

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

Противовирусная активность *in vitro*

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях с медианным значением EC_{50} для ВИЧ-1/ПВ, 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 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 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 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 рилпивирин и эфавирензом, соответственно. Из этих случаев вирусологической неудачи 9 из 24 и 4 из 14 были зарегистрированы у пациентов с исходной вирусной нагрузкой < 100 000 копий/мл соответственно.

Подростки, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

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

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

Как и в случае с другими антиретровирусными препаратами, при применении рилпивирин 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 привела к 7-кратному снижению чувствительности к данному препарату.

Рекомбинантные клинические изоляты

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

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

По результатам анализа объединенных данных до недели 96 из исследований III фазы (ЕCHO 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, возникающая во время лечения (генотипический анализ), при этом установлена следующая частота фенотипической перекрестной резистентности: этравирин 4/9, эфавиренз 3/9, и невирапин 1/9.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирин при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на длительность интервала QTcF (интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений 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 % 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 рилпивирин в дозах 75 мг и 300 мг один раз в день средняя $C_{\max}$ 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 (ЕCHO) и TMC278-C215 (THRIVE). Исследования были идентичны по дизайну, за исключением фонового режима. В анализе эффективности на основании данных за 96 недель процент вирусологического ответа [подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл)] оценивали у пациентов, получающих рилпивирин 25 мг один раз в день в дополнение к фоновому режиму, в сравнении с пациентами, получающими эфавиренз 600 мг один раз ежедневно в дополнение к фоновому режиму. В каждом исследовании была установлена схожая с препаратом сравнения эффективность рилпивирин наблюдалась, таким образом, подтверждена не меньшая эффективность в сравнении с эфавирензом.

В исследования включали инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапию, с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 5000 копий/мл, им проводили скрининг на чувствительность к НИОТ и отсутствие специфических мутаций, связанных с резистентностью к ННИОТ. В ЕCHO 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 ЕCHO 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 эфавиренз. В таблице 3 выборочно представлены исходные характеристики заболевания пациентов в группах лечения рилпивирин и эфавиренз.

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), x10 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 эфавиренз на неделе 96; однако, большинство вирусологических неудач возникли в течение первых 48 недель лечения. Прекращение терапии вследствие нежелательных явлений чаще встречалось в группе эфавиренз на 96 неделе, чем в группе рилпивирин. Большинство случаев прекращения терапии произошло в первые 48 недель лечения.

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

> 100000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	НО	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	НО
Смерть	0,1 % (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)
≥ 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 x 10⁶ клеток/л в группе рилпивирин и +219 x 10⁶ 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*

Получавшие рилпивирин				
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)
Получавшие эфавиренз				
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 рилпивирина и 30, 10 и 2 в группе эфавиренза, для режимов тенофовир/эмтрицитабин, зидовудин/ламивудин и абакавир/ламивудин, соответственно.

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

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

Исследование TMC278-C204 представляло собой рандомизированное исследование IIb 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 рилпивирина), 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 рилпивирина, 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 рилпивирина 25 мг (N=93) по сравнению с эфавирензом (N=89) была равна 76 % и 71 % соответственно.

Среднее увеличение числа CD4⁺ клеток от исходного уровня составило 146×10^6 клеток/л в группе рилпивирина 25 мг и 160×10^6 клеток/л в группе эфавиренза.

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

Дети

Фармакокинетику, безопасность, переносимость и эффективность рилпивирина 25 мг один раз в сутки в комбинации с выбранным исследователем фоновым режимом, содержащим два НИОТ, изучали в исследовании TMC278-C213, представляющем собой открытое исследование II фазы в единственной группе ранее не получавших антиретровирусной терапии подростков, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела по крайней мере 32 кг. В этот

анализ было включено 36 пациентов, завершивших по крайней мере 48 недель лечения, либо прекративших терапию до этого момента.

Медиана возраста этих 36 пациентов была равна 14,5 года (диапазон: 12-17 лет), 55,6 % - девушки, 88,9 % - негроидной расы, 11,1 % - монголоидной расы. Медиана исходного уровня РНК ВИЧ-1 в плазме была равна 4,8 log₁₀ копий/мл, медиана исходного числа CD4+ лимфоцитов - 414 x 10⁶ клеток/л (диапазон: 25-983 x 10⁶ 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 [±]		
<u>Всего</u>	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 x 10 ⁶ клеток/л	113,6 x 10 ⁶ клеток/л

N = число участников в терапевтической группе.

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

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

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

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

Беременность

Рилпивирин в комбинации с фоновой терапией изучался в клиническом исследовании с участием 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности и в послеродовой период. Результаты оценки фармакокинетики свидетельствуют о том, что общая концентрация (AUC) рилпивирин в составе антиретровирусной терапии во время беременности была примерно на 30 % ниже по сравнению с послеродовым периодом (6-12 недель). У 12 пациенток, завершивших участие в исследовании, вирусологический ответ, в целом, сохранялся на всем протяжении исследования: у 10 участниц сохранялась супрессия в конце исследования, еще у 2 участниц увеличение вирусной нагрузки отмечалось лишь в послеродовой период, при этом, по меньшей мере, у одной пациентки это было обусловлено

подозреваемой субоптимальной приверженностью лечению. У всех 10 младенцев, родившихся у женщин, завершивших участие в исследовании, для которых были доступны сведения о статусе ВИЧ, не было зарегистрировано случаев передачи инфекции от матери к ребенку. Терапия 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 его 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 его оказывалась на 50 % ниже, чем при одновременном приеме с пищей. Для достижения оптимальной абсорбции рилпивирин **требуется принимать с пищей**. Прием препарата натощак или только с питательным напитком может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме, что потенциально может снизить терапевтический эффект препарата.

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).

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

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

Таблица 7: Фармакокинетические параметры общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в составе антиретровирусного режима во время 2-го и 3-го триместра беременности и в послеродовый период			
Фармакокинетика общего рилпивирин (среднее $\pm$ 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 рилпивирин 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 фармакокинетическую рилпивирин.

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

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 рилпивирина 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 рилпивирина 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 таблетки

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

Состав оболочки

Гипромеллоза
Титана диоксид (E171)
Макрогол 4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в контурной ячейковой упаковке при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Хранить в банке при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 30 таблеток в банку полипропиленовую, укупоренную крышкой полиэтиленовой с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-вернуть» или без нее.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку.

1, 2, 3, 5, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок или одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рилпивирин 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.