

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 25 мг рилпивирина (в виде 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, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рилпивирин показан к применению у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 до 18 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 не более 100000 копий/мл для лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

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 у взрослых – одна таблетка (25 мг) внутрь один раз в сутки.

Пропуск дозы

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Рилпивирин, следующая таблетка принимается в

обычное время. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует, следующая таблетка принимается в обычное время.

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

Коррекция дозы

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

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 принимать 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 рилпивирина 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 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 печеночной недостаточностью

Информация о применении препарата Рилпивирин у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале 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 шкале Чайлд-Пью) не изучалось.

Поэтому препарат Рилпивирин не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Беременные женщины

Во время беременности 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

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. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой, не разжевывая, не измельчая.

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 рилпивирин в плазме крови (вследствие индукции ферментов CYP3A или повышения pH желудка), которое может привести к потере терапевтического эффекта препарата Рилпивирин (см. раздел 4.5):
 - противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин;
 - противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин;
 - ингибиторы протонной помпы – такие как эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол;
 - глюкокортикостероидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
 - препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с применением АРТ 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 АРТ. 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 > 100000 копий/мл риск вирусологической неудачи был выше (18,2 % для рилпивирин по сравнению с 7,9 % для эфавиренза) по сравнению с пациентами с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 ≤ 100000 копий/мл (5,7 % для рилпивирин по сравнению с 3,6 % для эфавиренза). Более высокий риск вирусологической неудачи у пациентов в группе рилпивирин наблюдался в первые 48 недель этих исследований (см. раздел 5.1). У пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 > 100000 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 рилпивиринотом следует назначать только тем подросткам, которые с высокой степенью вероятности будут иметь хорошую приверженность к АРТ, 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 jirovecii*) 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

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, наблюдавшимся во время беременности, сопровождалась повышенным риском вирусологической неудачи, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.2). В качестве альтернативы возможен переход на другую схему АРТ.

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Дети

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

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм рилпивирина

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

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

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

Одновременный прием препарата Рилпивирин 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 Рилпивирин, 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 приеме с рилпивирином нельзя полностью исключить возможное повышение концентрации других лекарственных препаратов, транспортируемых Р-гликопротеином и более чувствительных к ингибированию кишечного Р-гликопротеина (например, дабигатрана этексилата).

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.

Исследования взаимодействий с другими препаратами изучались только у взрослых пациентов. Лекарственные взаимодействия рилпивирина при одновременном приеме с лекарственными препаратами представлены в таблице 1 (повышение обозначается как ↑, понижение как ↓, отсутствие изменений – ↔, не применимо – НП, доверительный интервал –

ДИ, $C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови, $C_{\min}$ – минимальная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под кривой «концентрация-время»).

Таблица 1. Лекарственные взаимодействия и рекомендации по подбору дозы.

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
Противовирусные препараты		
Антиретровирусные препараты		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)/ Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ)</i>		
Диданозин* [#] 400 мг в сутки	AUC диданозина ↑ 12 % $C_{\min}$ диданозина НП $C_{\max}$ диданозина ↔ AUC рилпивирина ↔ $C_{\min}$ рилпивирина ↔ $C_{\max}$ рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с диданозином коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина.
Тенофовира дизопроксила фумарат* [#] 245 мг в сутки	AUC тенофовира ↑ 23 % $C_{\min}$ тенофовира ↑ 24 % $C_{\max}$ тенофовира ↑ 19 % AUC рилпивирина ↔ $C_{\min}$ рилпивирина ↔ $C_{\max}$ рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с тенофовира дизопроксила фумаратом коррекции дозы не требуется.
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицита- бин, ламивудин, ставудин и зидо- вудин)	Не изучалось. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
ННИОТ (делапирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Не изучалось.	Не рекомендуется принимать препарат Рилпивирин одновременно с другими ННИОТ.
<i>Ингибиторы протеазы, усиленные низкой дозой ритонавира</i>		
Дарунавир/ритонавир* [#] 800/100 мг в сутки	AUC дарунавира ↔ $C_{\min}$ дарунавира ↓ 11 % $C_{\max}$ дарунавира ↔ AUC рилпивирина ↑ 130 % $C_{\min}$ рилпивирина ↑ 178 % $C_{\max}$ рилпивирина ↑ 79 % (ингибирование изофер- мента CYP3A)	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.
Лопинавир/ритонавир (мягкие желатиновые капсулы)* [#] 400/100 мг два раза в сутки	AUC лопинавира ↔ $C_{\min}$ лопинавира ↓ 11 % $C_{\max}$ лопинавира ↔ AUC рилпивирина ↑ 52 % $C_{\min}$ рилпивирина ↑ 74 % $C_{\max}$ рилпивирина ↑ 29 %	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с лопинавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови, но коррекции

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
	(ингибирование изофер- мента CYP3A)	дозы не требуется.
Другие усиленные ингибиторы про- теазы (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, сак- винавир/ритонавир, типрана- вир/ритонавир)	Не изучалось.	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с уси- ленными ингибиторами про- теазы может наблюдаться по- вышение концентраций рил- пивирина в плазме крови, но коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы без усиления ритонавиром</i>		
Фармакологически неусиленные ин- гибиторы протеазы (атазанавир, фо- сампренавир, индинавир, нелфина- вир)	Не изучалось. Ожидается повышение кон- центрации рилпивирин в плазме крови. (ингибирование изофер- мента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
<i>Антагонисты CCR5</i>		
Маравирок	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
<i>Ингибиторы интегразы ВИЧ</i>		
Ралтегравир*	AUC ралтегравира ↑ 9 % C _{min} ралтегравира ↑ 27 % C _{max} ралтегравира ↑ 10 % AUC рилпивирин ↔ C _{max} рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↔	Коррекции дозы не требуется.
<i>Другие противовирусные препараты</i>		
Рибавирин	Не изучалось. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекции дозы не требуется.
Симепревир* 150 мг 1 раз в сутки	C _{max} симепревира ↑ 10 % AUC симепревира ↔ C _{min} симепревира ↔ C _{max} рилпивирин ↔ AUC рилпивирин ↔ C _{min} рилпивирин ↑ 25 %	Коррекции дозы не требуется.
<i>Другие лекарственные препараты</i>		
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Не изучалось.	Прием препарата Рилпивирин

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови (индукция изофермента CYP3A)	в комбинации с данными про- тивосудорожными средствами противопоказан.
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол* [#] 400 мг 1 раз в сутки	AUC кетоконазола ↓ 24 % C _{min} кетоконазола ↓ 66 % C _{max} кетоконазола ↔ (индукция изофермента CYP3A в связи с высокой дозой рилпивирин в иссле- довании) AUC рилпивирин ↑ 49 % C _{min} рилпивирин ↑ 76 % C _{max} рилпивирин ↑ 30 % (ингибирование изофер- мента CYP3A)	При одновременном приеме рилпивирин в рекомендован- ной дозе 25 мг в сутки с кето- коназолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучалось. При одновременном приеме препарата Рилпивирин с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повы- шение концентраций рил- пивирин в плазме крови. (ингибирование изофер- мента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется.
Противотуберкулезные препараты		
Рифабутин* [#] 300 мг 1 раз в сутки [†] 300 мг 1 раз в сутки (+25 мг рилпи- вирина 1 раз в сутки)	AUC рифабутин ↔ C _{min} рифабутин ↔ C _{max} рифабутин ↔ AUC 25-О-деацетил-риф- абутин ↔ C _{min} 25-О-деацетил-риф- абутин ↔ C _{max} 25-О-деацетил-риф- абутин ↔ AUC рилпивирин ↓ 42 % C _{min} рилпивирин ↓ 48 %	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с рифа- бутином доза препарата Рил- пивирин должна быть повы- шена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза препарата Рилпивирин должна быть сни- жена до 25 мг один раз в сутки.

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
300 мг 1 раз в сутки (+ 50 мг рилпивирина 1 раз в сутки)	$C_{\max}$ рилпивирина ↓ 31 % AUC рилпивирина ↑ 16 %* $C_{\min}$ рилпивирина ↔* $C_{\max}$ рилпивирина ↑ 43 %* *по сравнению с приемом 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки (индукция изофермента CYP3A)	
Рифампицин** 600 мг 1 раз в сутки	AUC рифампицина ↔ $C_{\min}$ рифампицина НП $C_{\max}$ рифампицина ↔ AUC 25-О-деацетил-ри- фампицина ↓ 9 % $C_{\min}$ 25-О-деацетил-рифа- бутина ↔ НП $C_{\max}$ 25-О-деацетил-ри- фампицина ↔ AUC рилпивирина ↓ 80 % $C_{\min}$ рилпивирина ↓ 89 % $C_{\max}$ рилпивирина ↓ 69 % (индукция изофермента CYP3A)	Прием препарата Рилпивирин в комбинации с рифампици- ном противопоказан, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина.
Рифапентин	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Прием препарата Рилпивирин в комбинации с рифапентином противопоказан, так как это может привести к утрате тера- певтического эффекта рилпи- вирина
Антибиотики группы макролидов		
Кларитромицин Эритромицин	Не изучалось. Ожидается повышение кон- центрации рилпивирина в плазме крови.	По возможности следует назначать альтернативные препараты, например, азитро- мицин.

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
	(ингибирование изофер- мента CYP3A)	
Глюкокортикоиды		
Дексаметазон (системный, кроме од- нократного применения)	Не изучалось. Ожидается понижение кон- центрации рилпивирин в плазме крови, зависимое от дозы дексаметазона. (индукция изофермента CYP3A)	Прием препарата Рилпивирин в комбинации с дексаметазо- ном системного действия (кроме однократного приема) противопоказан, так как это может привести к утрате тера- певтического эффекта рилпи- вирина. Следует рассмотреть возможность применения аль- тернативных препаратов, осо- бенно при длительном приеме.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол ^{*#} 20 мг в сутки	AUC омепразола ↓ 14 % C _{min} омепразола НП C _{max} омепразола ↓ 14 % AUC рилпивирин ↓ 40 % C _{min} рилпивирин ↓ 33 % C _{max} рилпивирин ↓ 40 % (снижение всасывания в связи с повышением значе- ния pH в желудке)	Прием препарата Рилпивирин в комбинации с омепразолом противопоказан, так как это может привести к утрате тера- певтического эффекта рилпи- вирина.
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирин в плазме крови (снижение всасывания в связи с повышением значе- ния pH в желудке)	Прием препарата Рилпивирин в комбинации с ингибиторами протонного насоса противопо- казан, так как это может при- вести к утрате терапевтиче- ского эффекта рилпивирин.
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин ^{*#} Однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов до рилпивирин	AUC рилпивирин ↓ 9 % C _{min} рилпивирин НП C _{max} рилпивирин ↔	Препарат Рилпивирин следует принимать с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами H ₂ -гистами-
Фамотидин ^{*#}	AUC рилпивирин ↓ 76 %	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
Однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа до рилпиви- рина	C_{min} рилпивирин НП C_{max} рилпивирин ↓ 85 % (снижение всасывания в связи с повышением значе- ния pH в желудке)	новых рецепторов. Рилпиви- рин можно комбинировать только с антагонистами H ₂ -ре- цепторов, применяемыми 1 раз в сутки. Антагонисты H ₂ - гистаминовых рецепторов сле- дует принимать строго как ми- нимум за 12 часов до или через 4 часа после приема рилпиви- рина.
Фамотидин** Однократная доза 40 мг, принимае- мая за 4 часа до рилпивирин	AUC рилпивирин ↑ 13 % C_{min} рилпивирин НП C_{max} рилпивирин ↑ 21 %	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не изучалось. (снижение всасывания в связи с повышением значе- ния 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 значе- ния pH в желудке)	Препарат Рилпивирин следует принимать с осторожностью одновременно с антацидными средствами. Антациды могут приниматься как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирин.
Наркотические анальгетики		
Метадон* 60–100 мг 1 раз в сутки Индивидуально подобранная доза	AUC метадона R (-) ↓ 16 % C_{min} метадона R (-) ↓ 22 % C_{max} метадона R (-) ↓ 14 % AUC рилпивирин ↔* C_{min} рилпивирин ↔* C_{max} рилпивирин ↔* * с учетом данных по груп- пам исторического кон- троля	При одновременном введении метадона с препаратом Рилпи- вирин коррекции дозы не тре- буется. Тем не менее, реко- мендуется клинический мони- торинг в связи с необходимо- стью коррекции режима под- держивающей терапии мета- доном у некоторых пациентов.
Антиаритмические средства		
Дигоксин*	AUC дигоксина ↔ C_{min} дигоксина НП C_{max} дигоксина ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с дигоксином.
Антикоагулянты		
Дабигатрана этексилат	Не изучалось. Риск увели- чения концентрации дабигатрана в плазме не	Препарат Рилпивирин следует принимать с осторожностью одновременно с дабигатрана этексилатом.

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
	может быть исключен. (ингибирование кишечного Р- гликопротеина)	
Противодиабетические средства		
Метформин* (разовая доза 850 мг)	AUC метформина ↔ C _{min} метформина НП C _{max} метформина ↔	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с метформином.
Лекарственные препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови. (индукция изофермента CYP3A)	Препарат Рилпивирин проти- вопоказано принимать одно- временно с препаратами на ос- нове Зверобоя продырявлен- ного, поскольку это может привести к потере терапевти- ческого эффекта рилпивирина.
Анальгетики		
Парацетамол*# 500 мг однократная доза	AUC парацетамола ↔ C _{min} парацетамола НП C _{max} парацетамола ↔ AUC рилпивирина ↔ C _{min} рилпивирина ↑ 26 % C _{max} рилпивирина ↔	Коррекции дозы не требуется.
Эстрогенсодержащие контрацептивные средства		
Этинилэстрадиол*# 0,035 мг в сутки Норэтиндрон*# 1 мг в сутки	AUC этинилэстрадиола ↔ C _{min} этинилэстрадиола ↔ C _{max} этинилэстрадиола ↑ 17 % AUC норэтиндрона ↔ C _{min} норэтиндрона ↔ C _{max} норэтиндрона ↔ AUC рилпивирина ↔* C _{min} рилпивирина ↔* C _{max} рилпивирина ↔* * с учетом данных группы исторического контроля	Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Аторвастатин*# 40 мг 1 раз в сутки	AUC аторвастатина ↔ C _{min} аторвастатина ↓ 15 % C _{max} аторвастатина ↑ 35 % AUC рилпивирина ↔	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с ато- рвастатином коррекции дозы не требуется.

Лекарственные препараты	Воздействие на фармако- кинетические показатели лекарственных препара- тов Метод наименьших квад- ратов Среднее отношение (90 % ДИ; 1,00 = отсут- ствие эффекта)	Рекомендации по одновре- менному приему с другими препаратами
	C_{min} рилпивирин $\leftrightarrow$ C_{max} рилпивирин $\downarrow$ 9 %	
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)		
Силденафил* [#] 50 мг однократная доза	AUC силденафила $\leftrightarrow$ C_{min} силденафила НП C_{max} силденафила $\leftrightarrow$ AUC рилпивирин $\leftrightarrow$ C_{min} рилпивирин $\leftrightarrow$ C_{max} рилпивирин $\leftrightarrow$	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с сил- денафилом коррекции дозы не требуется.
Варденафил Тадалафил	Не изучалось.	При одновременном приеме препарата Рилпивирин с инги- биторами ФДЭ-5 коррекции дозы не требуется.

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

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

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

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирин и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что высокие дозы рилпивирин (75 мг один раз в сутки и 300 мг один раз в сутки) удлиняют интервал QT на электрокардиограмме. В связи с этим препарат Рилпивирин 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 рилпивирин 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 рилпивирин, 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 транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, при приеме препарата Рилпивирин могут возникать усталость, головокружение и сонливость, что необходимо учитывать при оценке способности пациента к вождению автомобиля и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частые НР (≥ 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 НР 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 НР возникали в первые 48 недель лечения.

Определенные возникшие во время лечения клинические лабораторные отклонения (степени 3 или 4), которые расценивались как НР и были зарегистрированы у пациентов, получавших рилпивирин, включали повышение уровня панкреатической амилазы (3,8 %), повышение аспартатаминотрансферазы (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

НР, отмеченные у взрослых пациентов, принимавших рилпивирин, приведены в таблице 2. НР 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 $< 1/100$). 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 неделе анализа), N = 686

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (Рилпивирин +ФР)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	снижение количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	синдром иммунной реактивации
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	повышение уровня общего холестерина (натошак), повышение уровня холестерина ЛПНП (натошак)
	Часто	снижение аппетита, повышение уровня триглицеридов (натошак)
Психические нарушения	Очень часто	бессонница
	Часто	патологические сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	головная боль, головокружение
	Часто	сонливость
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	тошнота, повышение уровня панкреатической амилазы
	Часто	боль в животе, рвота, повышение уровня липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	повышение уровня трансаминаз
	Часто	повышение уровня билирубина
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	усталость

ФР - фоновый режим

N = количество субъектов

Отклонения результатов лабораторных исследований

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 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 гепатита С

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

Дети

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 сутки) 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 НР. Никаких новых НР не было обнаружено в сравнении с реакциями, отмеченными у взрослых.

Большинство НР были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее распространенными НР (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 рилпивирин 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

Адрес: 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»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235-135; +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz; pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231-85-14; +375 17 354 53 53

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 60 83-00-73; +374 10 20 05 05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26; +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные по передозировке препарата у людей ограничены.

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 электрокардиограммы (ЭКГ) (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр для получения последних рекомендаций по терапии передозировки. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы, диализ в случае передозировки неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AG05

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

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/ШВ, равным 0,73 нмоль (0,27 нг/мл). Рилпивирин обладает ограниченной активностью в отношении ВИЧ-2 *in vitro* со значениями EC_{50} от 2510 до 10830 нмоль (920 – 3970 нг/мл), однако ввиду отсутствия данных клинических исследований, рилпивирин не рекомендуется назначать для лечения ВИЧ-2-инфекции.

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

Резистентность

Клеточная культура

При селекции резистентных к рилпивирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекции 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 рилпивирин. Мутации, связанные с резистентностью к ННИОТ и зарегистрированные по крайней мере у 2 пациентов с вирусологической неудачей на фоне терапии рилпивирин, включали: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Однако, в исследованиях наличие мутаций V90I и V189I на исходном уровне не влияло на ответ. Наиболее часто во время лечения рилпивирин возникала замена E138K, обычно в сочетании с заменой M184I. По данным анализа на неделе 48 у 31 из 62 пациентов с вирусологической неудачей на фоне терапии рилпивирин были идентифицированы мутации, связанные с резистентностью к сопутствующим ННИОТ и НИОТ; у 17 из 31 пациента было выявлено сочетание мутаций E138K и M184I. 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 < 100000 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 ННИОТ.

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 АРТ.

Как и в случае с другими антиретровирусными препаратами, при применении препарата 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 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 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 АРТ

По результатам анализа объединенных данных до недели 96 из исследований III фазы (ECHO и THRIVE) у 42 из 86 пациентов с вирусологической неудачей при применении рилпивирина было зарегистрировано возникновение резистентности к рилпивирину во время лечения (генотипический анализ). У этих пациентов наблюдалась фенотипическая перекрестная резистентность к другим ННИОТ: этравирин 32/42, эфавиренз 30/42, невирапин 16/42. В подгруппе пациентов с исходной вирусной нагрузкой ≤ 100000 копий/мл, у 9/27 пациентов с вирусологической неудачей на фоне лечения рилпивирином была идентифицирована устойчивость к рилпивирину, возникшая во время лечения (генотипический анализ), при этом установлена следующая частота фенотипической перекрестной резистентности: этравирин 4/9, эфавиренз 3/9, и невирапин 1/9.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирина при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на длительность интервала QTcF (интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС))

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

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

В исследования включали инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших АРТ, 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 фоновый режим включал НИОТ, тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин. В THRIVE фоновый режим 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 фонового режима НИОТ.

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

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

Таблица 3. Исходные характеристики заболевания у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших АРТ, 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), x 10 ⁶ клеток/л	249 (1–888)	260 (1–1137)
Процент пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита В/С	7,3 %	9,5 %
Процент пациентов со следующими фоновыми режимами:		
– тенофовира дизопроксила 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 эфавирензом. Частота вирусологической неудачи была выше в группе рилпивирин, чем в группе эфавиренза на неделе 96, однако, большинство вирусологических неудач возникли в течение первых 48 недель лечения. Прекращение терапии вследствие нежелательных явлений чаще встречалось в группе эфавиренза на 96 неделе, чем в группе рилпивирин. Большинство случаев прекращения терапии произошло в первые 48 недель лечения.

Таблица 4. Результат оценки вирусологического ответа у взрослых пациентов в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенные данные на неделе 48 (основной анализ) и на неделе 96; ITT-TLOVR*)

	<i>Результат анализа на неделе 48</i>			<i>Результат анализа на неделе 96</i>		
	Рилпивирин + ФР	Эфавиренз + ФР	Наблюдаемое различие (95 % ДИ) [±]	Рилпивирин + ФР	Эфавиренз + ФР	Наблюдаемое различие (95 % ДИ) [±]
	N = 686	N=682		N = 686	N=682	
Ответ (подтверждено РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	7,6 % (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 %	6,3 %	НО	18,2 %	7,9 %	НО

	(48/318)	(22/352)		(58/318)	(28/353)	
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)
> 100000	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 $+228 \times 10^6$ клеток/л в группе рилпивирин и $+219 \times 10^6$ клеток/л в группе эфавиренза [расчетная разность между вариантами терапии (95 % ДИ): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

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

	Тенофовир/ эмтрицита- бин	Зидовудин/ ламивудин	Абакавир/ла- мивудин	Все*
<i>Получавшие рилпивирин</i>				
Резистентность [#] к эмтрици- табину/ламивудину % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Резистентность к рилпиви- рину % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Получавшие эфавиренз</i>				
Резистентность к эмтрици- табину/ламивудину % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Резистентность к эфави- рензу % (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.

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

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

Исследование TMC278-C204 представляло собой рандомизированное исследование IIb фазы с активным контролем у ранее не получавших АРТ взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Это исследование состояло из двух частей: начальный этап с частичным слепым режимом, предназначенный для поиска дозы (слепой режим применялся в отношении доз рилпивирин), длительностью до 96 недель, и долгосрочный открытый этап. После выбора дозы для исследований III фазы в открытой части данного исследования все пациенты, исходно рандомизированные для получения одной из трех доз рилпивирин, получали рилпивирин в дозе 25 мг 1 раз в сутки в дополнение к фоновой терапии. Пациенты в контрольной группе в обеих частях исследования получали эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в дополнение к фоновой терапии. Фоновая терапия включала два НИОТ по выбору исследователя: зидовудин + ламивудин, либо тенофовира дизопроксила 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 из 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 АРТ подростков, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела по крайней мере 32 кг. В этот анализ было включено 36 пациентов, завершивших по крайней мере 48 недель лечения, либо прекративших терапию до этого момента.

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

В таблице 6 обобщены результаты оценки вирусологических исходов на Неделе 48 и Неделе 240 в исследовании TMC278-C213. Шесть пациентов прекратили терапию вследствие вирусологической неудачи до недели 48, три участника – после недели 48.

Один участник прекратил терапию вследствие нежелательного явления на Неделе 48, далее до анализа до Недели 240 ни один участник не прекратил лечение вследствие нежелательных явлений.

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

	Неделя 48 N = 36	Неделя 240 N = 32
Ответ (подтвержденный уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Отсутствие ответа		
Вирусологическая неудача [±]		
Всего	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)

≤ 100000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Увеличение числа CD4+ клеток (среднее значение)	201,2 × 10 ⁶ клеток/л	113,6 × 10 ⁶ клеток/л

N = число участников в терапевтической группе.

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

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

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

Европейское Медицинское Агентство отложило обязательство по предоставлению результатов исследований с 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 АРТ 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 рилпивирин оценивались у здоровых взрослых пациентов и у не получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-1 инфицированных пациентов в возрасте 12 лет и старше. Концентрация рилпивирин у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, как правило, была ниже, чем у здоровых пациентов.

Абсорбция

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

Влияние пищи на абсорбцию

Концентрация рилпивирин была примерно на 40 % ниже при приеме рилпивирин 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 рилпивирин оказывалась на

50 % ниже, чем при его одновременном приеме с пищей. Для достижения оптимальной абсорбции препарат Рилпивирин **требуется принимать с пищей**.

Прием препарата Рилпивирин натощак или только с питательным напитком может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме, что потенциально может снизить терапевтический эффект препарата Рилпивирин.

Распределение

Примерно 99,7 % рилпивирин связывается с белками плазмы *in vitro*, преимущественно с альбумином. Распределение рилпивирин 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 (CYP3A).

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетика рилпивирин у пациентов с нарушением функции почек не изучалась.

Почками выводится незначительное количество рилпивирин. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Рилпивирин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек, так как концентрация в плазме может увеличиться за счет изменения всасывания, распределения и/или метаболизма рилпивирин вследствие почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек совместное применение препарата Рилпивирин с сильным ингибитором CYP3A следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение рилпивирин из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови (см. раздел 4.2).

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 рилпивирин 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 рилпивирин.

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).

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 препарата Рилпивирин 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.

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.

Беременность и послеродовый период

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

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

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

Фармакокинетика общего рилпивирина (средние $\pm$ SD, t_{max} : медиана [диапазон])	Послеродовый период (6-12 недель) (n=11)	Второй триместр беременности (n=15)	Третий 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 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662
------------------------------	-------------	------------	------------

Дети и подростки (до 18 лет)

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

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

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 рилпивирина 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) рилпивирина 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

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная

Кроскармеллоза натрия (Е468)

Повидон К30
Магния стеарат
Полисорбат 20

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (Е464)
Титана диоксид (Е171)
Лактозы моногидрат
Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (Е1521)
Триацетин (Е1518)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Одну банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Биохимик»
Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А
Телефон: +7 (8342) 38-03-68
Электронная почта: biohimic@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

АО «Биохимик»

Адрес: Российская Федерация, 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИИ 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.