|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-RLP (J051061) |
| **МНН:** | Рилпивирин |
| **Торговое название** | РИЛПИРИВО |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ051061167 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 18 мая 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 28 марта 2023 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**,  Руководитель отдела медицинской документации Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc135635349)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc135635350)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc135635351)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc135635352)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc135635353)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc135635354)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc135635355)

[1.2. Международное непатентованное название (МНН) 12](#_Toc135635356)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc135635357)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc135635358)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc135635359)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc135635360)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc135635361)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc135635362)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 18](#_Toc135635363)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 20](#_Toc135635364)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 22](#_Toc135635365)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 23](#_Toc135635366)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 23](#_Toc135635367)

[2.1.1. Химическая формула 23](#_Toc135635368)

[2.1.2. Структурная формула 23](#_Toc135635369)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 24](#_Toc135635370)

[2.2. Лекарственная форма 24](#_Toc135635371)

[2.2.1. Название лекарственной формы 24](#_Toc135635372)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 24](#_Toc135635373)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 24](#_Toc135635374)

[2.2.4 Форма выпуска 28](#_Toc135635375)

[2.3. Правила хранения и обращения 29](#_Toc135635376)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 29](#_Toc135635377)

[2.3.2. Срок годности 29](#_Toc135635378)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 29](#_Toc135635379)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 29](#_Toc135635380)

[3.1 Доклиническая фармакология 32](#_Toc135635381)

[3.1.1. Механизм действия 32](#_Toc135635382)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 33](#_Toc135635383)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 33](#_Toc135635384)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 34](#_Toc135635385)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 34](#_Toc135635386)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 35](#_Toc135635387)

[3.1.4.1. Влияние на сердечно-сосудистую систему 35](#_Toc135635388)

[3.1.4.2. Надпочечники 38](#_Toc135635389)

[3.1.4.3. Гонады 39](#_Toc135635390)

[3.1.4.4. Печень 40](#_Toc135635391)

[3.1.4.5. Почки 40](#_Toc135635392)

[3.1.4.6. Щитовидная железа 41](#_Toc135635393)

[3.1.4.7. Гипофиз 41](#_Toc135635394)

[3.1.4.8. Гематологические эффекты 41](#_Toc135635395)

[3.1.4.9. Поджелудочная железа 42](#_Toc135635396)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 42](#_Toc135635397)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 42](#_Toc135635398)

[3.2.1. Всасывание 42](#_Toc135635399)

[3.2.2. Распределение 43](#_Toc135635400)

[3.2.3. Метаболизм 44](#_Toc135635401)

[3.2.4. Выведение 45](#_Toc135635402)

[3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 46](#_Toc135635403)

[3.3. Токсикологические исследования 47](#_Toc135635404)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 47](#_Toc135635405)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 48](#_Toc135635406)

[3.3.3. Генотоксичность 49](#_Toc135635407)

[3.3.4. Канцерогенность 49](#_Toc135635408)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 51](#_Toc135635409)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 51](#_Toc135635410)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 51](#_Toc135635411)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 52](#_Toc135635412)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 52](#_Toc135635413)

[3.3.6. Местная переносимость 53](#_Toc135635414)

[3.3.7. Токсикокинетика 53](#_Toc135635415)

[3.3.8. Прочие исследования 53](#_Toc135635416)

[3.3.8.1. Фототоксичность 53](#_Toc135635417)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 53](#_Toc135635418)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 53](#_Toc135635419)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 53](#_Toc135635420)

[Список литературы 54](#_Toc135635421)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 55](#_Toc135635422)

[Введение и резюме 55](#_Toc135635423)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 63](#_Toc135635424)

[4.1.1. Фармакокинетика 63](#_Toc135635425)

[4.1.2. Фармакодинамика 71](#_Toc135635426)

[4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия 71](#_Toc135635427)

[4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 74](#_Toc135635428)

[4.1.2.3. Вторичная фармакодинамика 74](#_Toc135635429)

[4.2. Безопасность и эффективность 74](#_Toc135635430)

[4.2.1. Клиническая эффективность 74](#_Toc135635431)

[4.2.2. Клиническая безопасность 80](#_Toc135635432)

[4.2.2.1. Группоспецифические эффекты 81](#_Toc135635433)

[4.2.2.2. Препарат-специфичные эффекты 82](#_Toc135635434)

[4.2.2.3. Степень воздействия на пациентов 85](#_Toc135635435)

[4.2.2.4. Нежелательные явления 85](#_Toc135635436)

[4.2.2.5. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 86](#_Toc135635437)

[4.2.2.6. Лабораторные отклонения 86](#_Toc135635438)

[4.2.2.7. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 89](#_Toc135635439)

[4.2.3. Пострегистрационный опыт применения 89](#_Toc135635440)

[Список литературы 92](#_Toc135635441)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 95](#_Toc135635442)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 95](#_Toc135635443)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 98](#_Toc135635444)

[5.3. Инструкции для исследователя 102](#_Toc135635445)

[5.3.1. Показания к применению 102](#_Toc135635446)

[5.3.2. Противопоказания 102](#_Toc135635447)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 103](#_Toc135635448)

[5.3.4. Способ применения и дозы 103](#_Toc135635449)

[5.3.5. Побочное действие 104](#_Toc135635450)

[5.3.6. Передозировка 105](#_Toc135635451)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 105](#_Toc135635452)

[5.3.8. Особые указания 115](#_Toc135635453)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 116](#_Toc135635454)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116](#_Toc135635455)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 18 мая 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-RLP (МНН: рилпивирин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Эдюрант® (МНН: рилпивирин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (производитель: Янссен-Силаг С.п.А, Италия, владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

**Заявляемые показания:** лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата / препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| АД | Артериальное давление |
| АКТГ | Адренокортикотропный гормон |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АО | Акционерное общество |
| АРВП | Антиретровирусные препараты |
| АРТ | Антиретровирусная терапия |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическая химическая классификация |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| в/в | Внутривенно |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВН | Вирусная нагрузка |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖХ-МС/МС | Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ИМПП | Инструкция по медицинскому применению препарата |
| ИИ | Ингибиторы интегразы ВИЧ |
| ИП | Ингибиторы протеазы ВИЧ |
| ЛПВП | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| мкМ | Микромоль |
| МНН | Международное непатентованное название |
| НИИ | Научно-исследовательский институт |
| НИОТ | Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ |
| ННИОТ | Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| ПЭГ | Полиэтиленгликоль |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РФ | Российская Федерация |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунодефицита человека |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТТГ | Тиреотропный гормон |
| ФБУН | Федеральное бюджетное учреждение науки |
| ФТ | Фоновая терапия |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| 3TC | Ламивудин |
| ABC | Абакавир |
| ATV/r | Атазанавир/ ритонавир |
| AUC | Площадь под кривой «плазменная концентрация — время» |
| AUC0–24 | Площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч |
| BIC/FTC/TAF | Биктегравир/тенофовир алафенамид/эмтрицитабин |
| CD-1 | Кластер Дифференцировки (Cluster of Differentiation) |
| Cmax | Пиковые концентрации |
| CYP | Цитохром Р450 |
| ddI | Диданозин |
| DOR | Доравирин |
| DRESS | Лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) |
| DRV/r | Дарунавир/ ритонавир |
| EACS | Европейское клиническое общество по СПИД (European AIDS Clinical Society) |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| EFV | Эфавиренз |
| ENF | Энфувиртид |
| ETR | Этравирин |
| ESV | Элсульфавирин |
| FPV/r | Фосампренавир / ритонавир |
| FTC | Эмтрицитабин |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice) |
| GST | Глутатион-S-трансфераза (Glutathione-S-transferase) |
| hERG | Ген специфических калиевых каналов сердца человека (human Ether-a-go-go Related Gene) |
| ICH | Международный совет по гармонизации (International Council for Harmonisation) |
| LOEL | Наименьший наблюдаемый уровень воздействия (lowest observed effect level) |
| LPV/r | Лопинавир/ ритонавир |
| NOEL | Уровень, при котором не наблюдается воздействия (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов; no observed effect level) |
| NVP | Невирапин |
| NZW | Белые новозеландские (кролики) (New Zealand White) |
| OARAC | Консультативный совет США по исследованиям в области СПИД (The Office of AIDS Research Advisory Council) |
| P-gp | P-гликопротеин |
| pKa | Константа диссоциации |
| RAL | Ралтегравир |
| RPV | Рилпивирин |
| RT | Обратная транскриптаза (reverse transcriptase) |
| SD | Спрег-Доули (Sprague Dawley) (крыса) |
| SOC | Системный органный класс (System Organ Class) |
| SQV/r | Саквинавир/ ритонавир |
| t1/2 | Период полувыведения |
| TDF | Тенофовира дизопроксил фумарат |
| TDR | Трансмуральная дисперсия реполяризации (transmural dispersion of repolarisation) |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови |
| Tp-Te | Время от пика до конца зубца |
| ZDV | Зидовудин |
| UDP-GT | Уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераза (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 18-мая2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Рилпивирин представляет собой противовирусное средство, диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирина опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы (RT) ВИЧ-1. В России рилпивирин зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2012 г.

Для изучения рилпивирина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рилпивирина.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены спектр антиретровирусной активности, степень селективности в отношении различных штаммов ВИЧ и механизмы первичной лекарственно-обусловленной резистентности. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на сердечно-сосудистую систему, функцию надпочечников, половых желез, щитовидной железы, печени и почек. Показана безопасность рилпивирина в отношении гематологических параметров и гемостаза. Изучены фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств.

Фармакокинетические свойства рилпивирина изучались у взрослых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов, в возрасте от 12 лет и старше, ранее не получавших антиретровирусную терапию. После перорального приема максимальная концентрация рилпивирина в плазме как правило достигается в течение 4-5 часов. Конечный период полувыведения составляет примерно 50 часов.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих рилпивирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 у взрослых пациентов и детей от 12 лет, ранее не получавших АРТ и имеющих показатели РНК (рибонуклеиновая кислота) ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл, была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в рандомизированных двойных-слепых контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения.

Ежедневный пероральный прием рилпивирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. Польза от применения рилпивирина продемонстрирована результатами двух рандомизированных двойных слепых исследований III фазы с активным контролем: TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). В клинических исследованиях было показано, что включение рилпивирина в схемы АРТ обеспечивает вирусологическую эффективность (ВН <50 копий/мл), в среднем, у 80% пациентов. Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), с ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), а также в комбинации с ингибитором слияния – энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора – маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с НИОТ ламивудином и зидовудином, а также с ингибитором интегразы (ИИ) ралтегравиром.

В общей сложности 1368 пациентов получали рилпивирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725)). В объединенный анализ вошло в общей сложности 686 пациентов, получавших рилпивирин (25 мг/сут). Анализ безопасности рилпивирина в ключевых исследованиях TMC278-C209 и TMC278-C215 показал, что очень часто (≥ 1/10) встречаются такие НЯ, как бессонница; повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак); головокружения, головная боль; тошнота, повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности трансаминаз. В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления (СНЯ) отмечались у 1,0% пациентов.

Лекарственные препараты, содержащие рилпивирин, давно и успешно применяются для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией во многих странах мира, включая страны Европейского Союза, США и Россию. Рилпивирин (торговая марка Эдюрант®) в качестве средства первой линии терапии инфекции, вызванной ВИЧ-1 у взрослых пациентов, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был одобрен 20 мая 2011. На территории Российской Федерации рилпивирин под торговой маркой Эдюрант® был зарегистрирован 02 июля 2012 (ЛП 001769-020712).

За время, прошедшее с момента регистрации препарата Эдюрант®, таблетки 25 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в открытых источниках не появилось новых данных, изменивших представление о профиле его безопасности, в том числе, не было выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений, а полученные данные о частоте и характере нежелательных явлений хорошо согласуются с ранее опубликованными работами. Профиль безопасности рилпивирина достаточно хорошо изучен. Безопасность рилпивирина изучена у пациентов с печеночной недостаточностью. Описанные НЯ со стороны печени, небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке при нейропсихических НЯ и снижение уровня кортизола следует рассматривать в качестве мишеней для периодического мониторинга.

РИЛПИВИРИН (внутреннее название - DT-RLP, код продукта - J051061), таблетки, 25 мг, - воспроизведенный препарат рилпивирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному / количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рилпивирина Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному / количественному составу ряда вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-RLP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 25 мг (в четырех средах растворения: 0,5 % раствор полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты и буферные растворы с рН 1,2, 4,5 и 6,8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RLP эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Эдюрант® для сред растворения 0,5 % раствор полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты и буферный раствор с рН 1,2, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов. Для сред растворения ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8 данные приводятся информационно в связи с низкой растворимостью действующего вещества в указанных средах для референтного и исследуемого лекарственных препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рилпивирина позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-инфекции и повысить ее доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-[[4-[4-[(Е)-2-цианоэтенил]-2,6-диметиланилино]пиримидин-2-ил]амино]-бензонитрил; гидрохлорид; C22H18N6 • HCl [1,2].

## 1.2. Международное непатентованное название (МНН)

Рилпивирин [1-3].

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – РИЛПИРИВО

Внутреннее название - DT-RLP

Код продукта - J051061

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – рилпивирин [1-3].

## 1.5. Фармакологическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы [1-3].

## 1.6. Код по АТХ

J05AG05 [3,4].

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

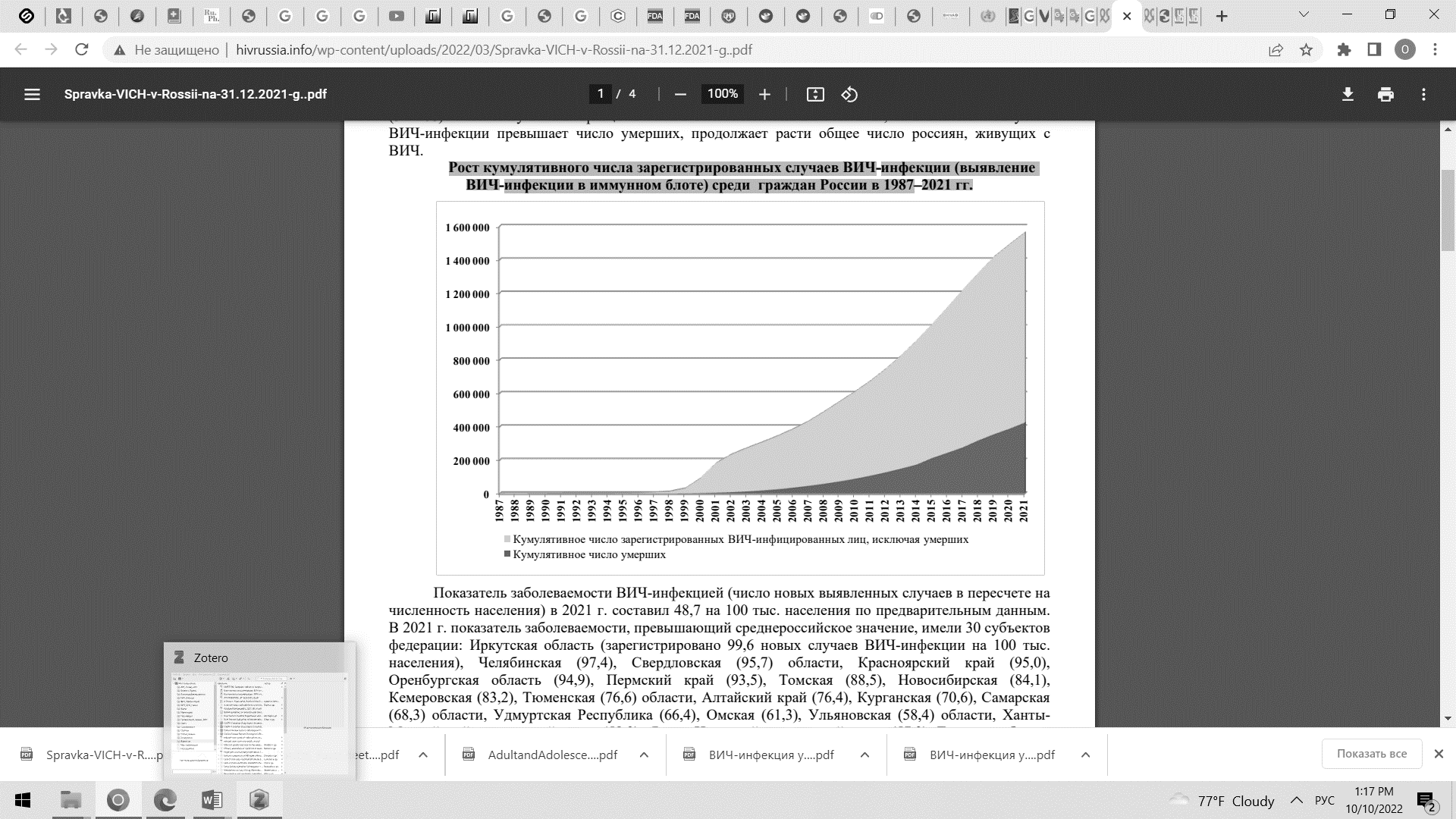
### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицит человека (ВИЧ) –антропонозное медленно прогрессирующее хроническое заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита человека). Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведет к гибели инфицированного человека [5-8].

С начала эпидемии, по мировым оценкам, инфицировались ВИЧ 84,2 млн [64,0 млн–113 млн] человек. От связанных со СПИДом болезней умерло с начала эпидемии 40,1 млн [33,6 млн–48,6 млн] человек [9]. Согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, на конец 2021 года насчитывалось 38,4 миллиона [33,9–43,8 миллиона] человек, живущих с ВИЧ, две трети из которых (25,6 миллиона) проживали в Африканском регионе ВОЗ. В 2021 году 650 000 [510 000–860 000] человек умерли от причин, связанных с ВИЧ. Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2021 г. составило 1,5 млн [1,1 млн–2,0 млн] человек [8,9].

Со времени обнаружения в 1987 г. первого россиянина, инфицированного ВИЧ, по 31 декабря 2021 г. общее число выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации (подтвержденных в иммунном блоте) достигло по предварительным данным 1 562 570. На 31 декабря 2021 г. в стране проживало 1 137 596 россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключая 424 974 больных, умерших за весь период наблюдения (27,2%) (Рисунок 1-1) [10].

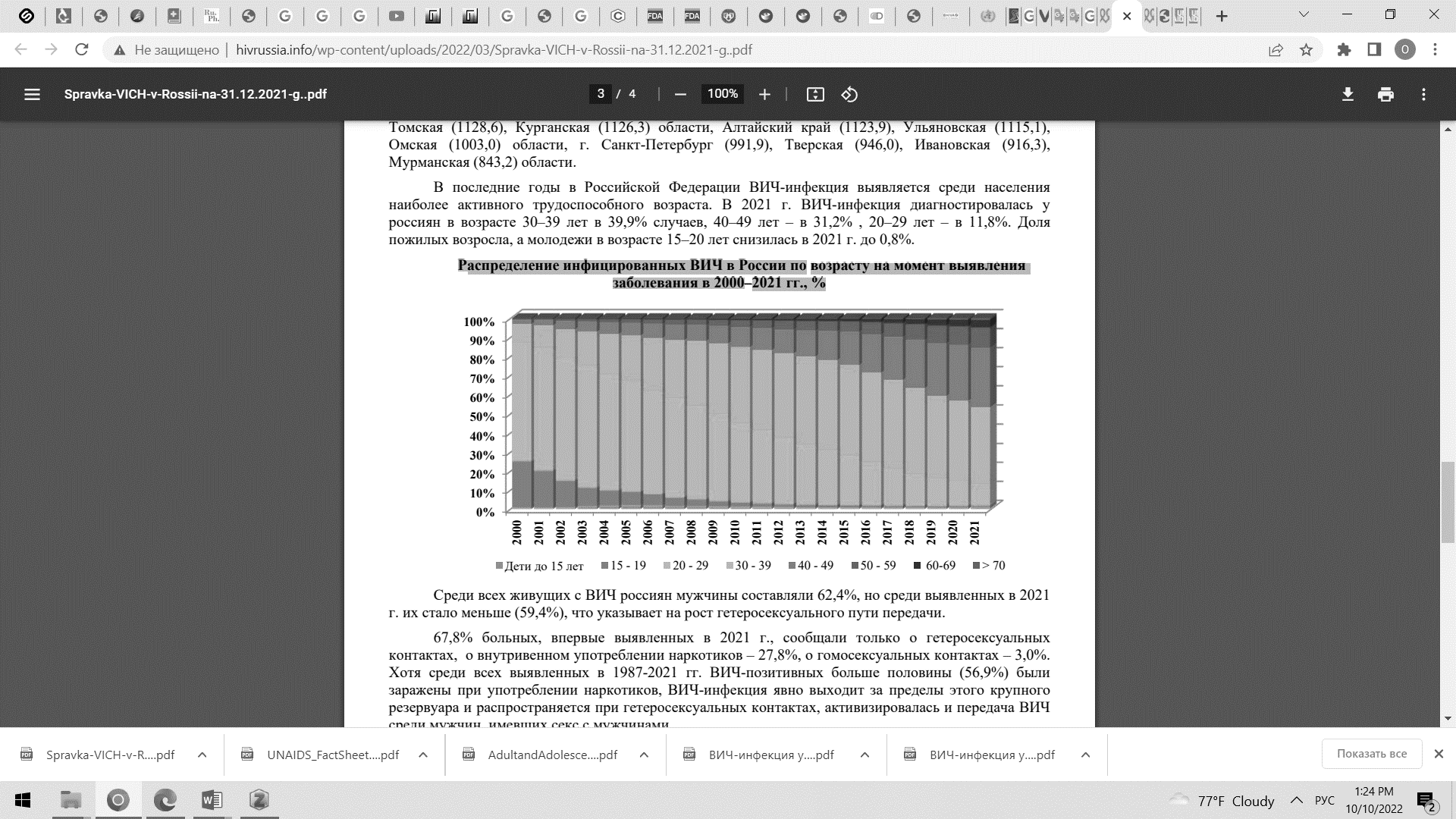
Рисунок 1-1. Рост кумулятивного числа зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (выявление ВИЧ-инфекции в иммунном блоте) среди граждан России в 1987–2021 гг. [10].



В 2021 г. Российской Федерации было сообщено о 71 019 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте, исключая выявленных анонимно и иностранных граждан. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (число новых выявленных случаев в пересчете на численность населения) в 2021 г. составил 48,7 на 100 тыс. населения. Согласно данным формы федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в 2021 г. было зарегистрировано 61 098 новых случая болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в том числе 663 случая среди детей. Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2021 г. составила 782,0 на 100 тыс. населения России (в 2020 г. – 754,8), то есть с ВИЧ жили 0,8% всего населения России и 1,5% населения в возрасте от 15 до 49 лет. Регистрировался постоянный рост числа регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от общей численности населения): с 22-х в 2014 г. до 41 в 2021 г. [10,11].

В последние годы в Российской Федерации ВИЧ-инфекция выявляется среди населения наиболее активного трудоспособного возраста. В 2021 г. ВИЧ-инфекция диагностировалась у россиян в возрасте 30–39 лет в 39,9% случаев, 40–49 лет – в 31,2%, 20–29 лет – в 11,8%. Доля пожилых возросла, а молодежи в возрасте 15–20 лет снизилась в 2021 г. до 0,8% (Рисунок 1-2) [10].

Рисунок 1-2. Распределение инфицированных ВИЧ в России по возрасту на момент выявления заболевания в 2000–2021 гг., % [10].



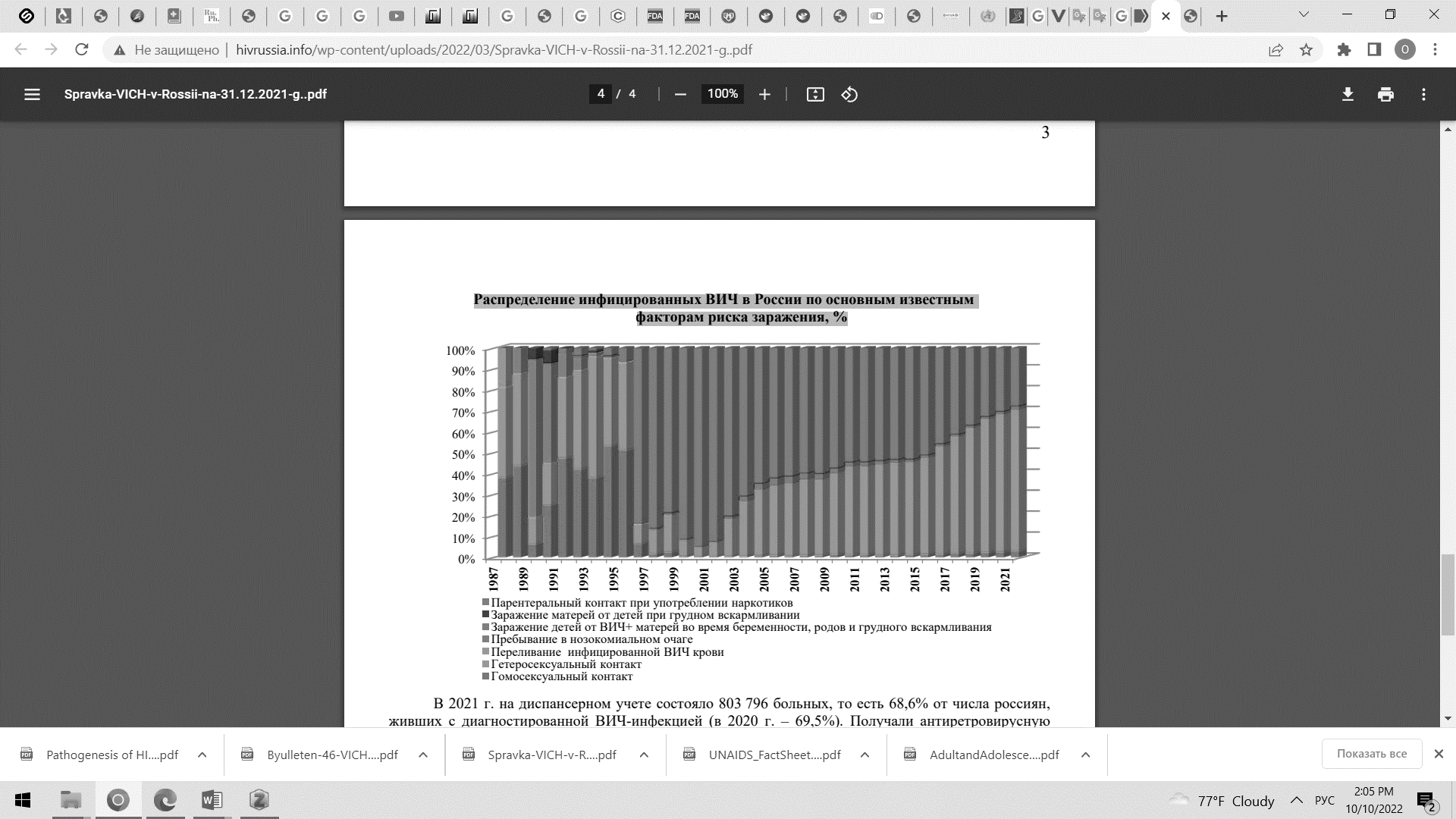
В прошедшем году было сообщено о смерти 34 093 инфицированных ВИЧ россиян. Поскольку ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, а число новых случаев ВИЧ-инфекции превышает число умерших, продолжает расти общее число россиян, живущих с ВИЧ [10,11].

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграза, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp 120), образующие оболочки вируса. Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия – ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке [5,6].

Источником инфекции является человек, инфицированный ВИЧ, в любых стадиях заболевания. Роль инфицированного человека как источника инфекции возрастает в раннюю и позднюю стадии болезни (стадия первичных проявлений и стадия вторичных заболеваний с выраженным нарушением иммунореактивности) [5,6].

Пути передачи вируса (факторы риска) принято классифицировать на естественные (половой, от матери ребенку) и искусственный (парентеральный – инъекционный, трансфузионный, трансплантационный). Вирус передается через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко [5,6]. На Рисунке 1-3 представлено распределение инфицированных ВИЧ в России по основным известным факторам риска заражения, согласно данным специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [10].

**Рисунок** **1-3.** Распределение инфицированных ВИЧ в России по основным известным факторам риска заражения, % [10].

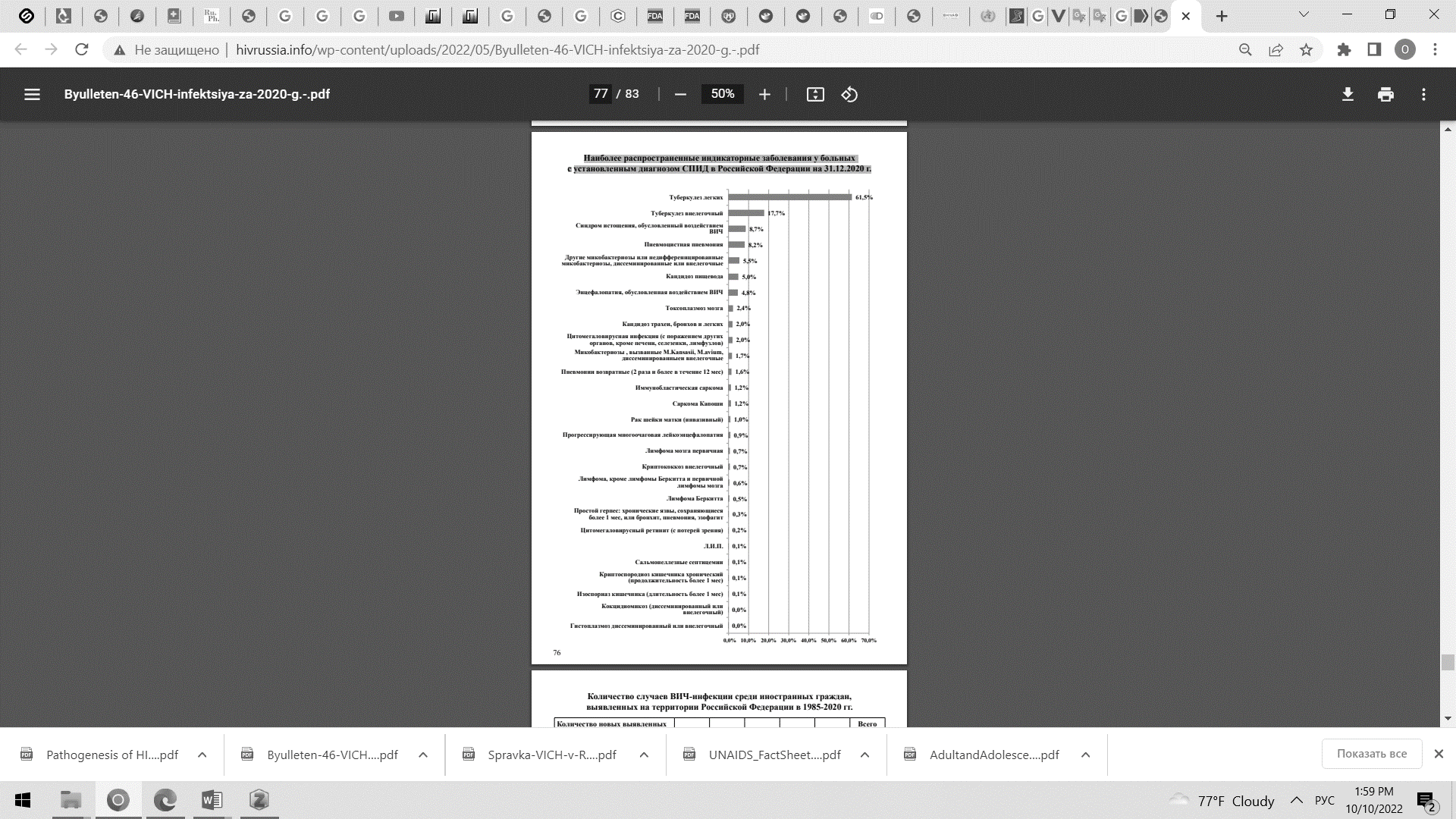


Вирус проникает в клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, микроглия) путем связывания его гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами. В клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК (обратная транскрипция), которая в ядре клетки-хозяина встраивается в ДНК при помощи вирусного фермента интегразы. Образуемые в клетке белки ВИЧ подвергаются воздействию фермента протеазы, который делает их функционально способными. После сборки вирионы покидают клетку. Таким образом, клетка-хозяин превращается в «машину» для производства новых вирионов (ВИЧ обладает очень высокой репликативной активностью) [5,6,12].

Поражение Т-лимфоцитов хелперов (CD4+-лимфоциты) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ее функциональной несостоятельности, постепенному истощению и как результат – прогрессирующему иммунодефициту. Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, онкологические, гематологические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания [5,6]. Нередко манифестация ВИЧ-инфекции связана с обострением оппортунистического заболевания (Рисунок 1-4) [11].

Характерным для ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии. Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики [5,6].

Рисунок 1-4. Наиболее распространенные индикаторные заболевания у больных с установленным диагнозом СПИД в Российской Федерации на 31.12.2020 г [11].



Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции (2006) стадия заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений. Уровень ВН и CD4 не являются критериями для определения клинической стадии или фазы заболевания [5,6].

**Характеристика стадий ВИЧ-инфекции согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции (2006)**

***Стадия 1*** – стадия инкубации – соответствует инкубации и клинических проявлений не имеет. Завершается стадией острой инфекции в виде клинических проявлений и/или выработки антител.

***Стадия 2*** – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается и появляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Стадия 2 может иметь несколько вариантов течения:

*-- Стадия 2А* – бессимптомная, характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений ВИЧ-инфекции и проявляется лишь выработкой антител (сероконверсией).

*-- Стадия 2Б* – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, проявляется разнообразной клинической симптоматикой: лихорадка, полиморфные высыпания на коже и слизистых, лимфоаденопатия, фарингит, гепатоспленомегалия, диарея, менингизм. При этом варианте часто регистрируется транзиторное снижение уровня CD4.

*-- Стадия 2В* – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями, характеризуется значительным снижением уровня CD4.

***Стадия 3*** – субклиническая – характеризуется медленным падением CD4 клеток и низкой скоростью репликации ВИЧ. Основным клиническим проявлением субклинической стадии является персистирующая генерализованная лимфоаденопатия. В этот период отмечается постепенное снижение количества CD4 со средней скоростью 50–70 мкл. в год.

***Стадия 4*** – стадия вторичных заболеваний, связана с истощением популяции CD4 клеток за счет продолжающейся репликации ВИЧ. В результате на фоне значительного иммунодефицита развиваются инфекционные, аутоиммунные и/или онкологические вторичные заболевания. Выделяют следующие варианты:

*-- Стадия 4А* характеризуется развитием бактериальных, грибковых и вирусных поражений слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4 около 350 мкл и диагностируется через 6–7 лет от момента заражения.

*-- Стадия 4Б* сопровождается поражениями внутренних органов, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы, туберкулез. Кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Обычно развивается через 7–10 лет от момента заражения.

*-- Стадия 4В* характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия 4В развивается через 10–12 лет от момента заражения у пациентов с уровнем CD4 <200 мкл.

***Стадия 5*** – терминальная – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной антиретровирусной терапии еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, вторичные заболевания приобретали необратимый характер, и пациент погибал в течение нескольких месяцев после их развития [5,6].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

В настоящее время основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является АРТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Раннее начало АРТ позволяет достичь не только улучшения клинического прогноза заболевания, но и снижения уровня распространенности ВИЧ-инфекции в популяции [5,6].

Основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови вирусной нагрузки до неопределяемого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) уровня [5,6].

В настоящее время зарегистрировано более 30 антиретровирусных препаратов. К сожалению, несмотря на успехи комбинированной АРТ, лекарственная токсичность и приобретенная и передаваемая лекарственная устойчивость, высокая частота приема препаратов ограничивают возможности специфической терапии [16].

Показания к АРТ, принятые в отечественных Клинических рекомендациях, приведены ниже [5]:

***Показаниями для АРТ в неотложном порядке (не позднее 1 недели) являются***:

• количестве CD4 <200 мкл;

• ВИЧ-инфекция у беременной женщины на сроке гестации 13 недель и более;

• при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины с CD4 <350 мкл и / или ВН>100 000 копий/мл на сроке гестации менее 13 недель.

***Показаниями для быстрого начала АРТ (не позднее 2 недель) являются***:

• клинические стадии 2, 4 и 5 по Российской классификации (2006).

• при количестве CD4 <350 мкл;

• ВН> 100 000 копий/мл;

• хронического вирусного гепатита В, требующего лечения;

• при наличии заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, неврологических заболеваний.

Разрешенные к применению на территории РФ антиретровирусные препараты включают: НИОТ, ННИОТ, ИП (ингибиторы протеазы ВИЧ), ИИ, ингибиторы слияния (фузии) и ингибиторы (блокаторы) рецепторов. Рекомендованные отечественными Клиническими рекомендациями режимы АРТ основаны на применении нескольких (не менее трех) антиретровирусных препаратов с различным механизмом действия [5].

В Таблице 1-1 приведены основные антиретровирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ/СПИД как в Российской Федерации, так и в мире [5].

Таблица 1‑1. Антиретровирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ/СПИД [5].

| **Фармакологическая группа** | **Препараты** | **Механизм действия** |
| --- | --- | --- |
| **НИОТ** (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) | ABC (абакавир)  ZDV (зидовудин)  ddI ( диданозин)  FTC (эмтрицитабин)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат)  3TC (ламивудин) | блокируют процесс обратной транскрипции (синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК), встраиваясь в синтезируемую цепочку ДНК, и прекращая её дальнейшую сборку |
| **ННИОТ** (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) | EFV (эфавиренз)  ETR (этравирин)  NVP (невирапин)  DOR (доравирин)  RPV (рилпивирин)  ESV (элсульфавирин) | блокируют необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент обратную транскриптазу |
| **ИП** (ингибиторы протеазы ВИЧ) | ATV/r (атазанавир/ ритонавир)  DRV/r (дарунавир/ ритонавир)  FPV/r (фосампренавир/ ритонавир)  LPV/r (лопинавир/ ритонавир)  SQV/r (саквинавир/ ритонавир) | блокируют процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов |
| **ИИ** (ингибиторы интегразы ВИЧ) | RAL (ралтегравир)  BIC/FTC/TAF (биктегравир/тенофовир алафенамид/эмтрицитабин), | блокируют процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека, который осуществляется с помощью вирусного фермента – интегразы |
| **ИС** ингибитор слияния | ENF (энфувиртид) | специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь клетки |

В рекомендациях Министерства здравоохранения РФ, Европейского клинического общества по СПИД (EACS, *European AIDS Clinical Society*) и Консультативного совета США по исследованиям в области СПИД (OARAC, *The Office of AIDS Research Advisory Council*) под схемами первого ряда приняты схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Схема АРТ первого ряда включает два НИОТ (нуклеозидная основа) и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром [5-7,14].

Вследствие высокой степени изменчивости штаммы ВИЧ могут проявлять резистентность к различным АРВП. Как правило, известные мутации резистентности ВИЧ формируют устойчивость вируса в отношении препаратов одного класса. В случае развития резистентности (или выявления таковой и наивных пациентов) и невозможности идентифицировать характер мутации молекулярными методами отечественными и международными рекомендациями предусмотрены замены НИОТ на третий препарат из другого класса [5-7,14].

В случае недостаточной эффективности терапевтических режимов АРТ первой линии рекомендовано переключение на резервные схемы – нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Предпочтительные схемы являются оптимальными по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов), удобство приема, экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов. Альтернативные схемы уступают предпочтительным по какому-либо параметру или менее изучены [5-7,14].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Рилпивирин (торговая марка Эдюрант®) в качестве средства первой линии терапии инфекции, вызванной ВИЧ-1 у взрослых пациентов, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был одобрен 20 мая 2011 [15]. На территории РФ рилпивирин под торговой маркой Эдюрант® был зарегистрирован 02 июля 2012 (ЛП 001769-020712) [16].

Рилпивирин представляет собой противовирусное средство, 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 [1,3,4].

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях со средним значением EC50 при ВИЧ-1/IIIВ, равным 0,73 нМоль (0,27 нг/мл). Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого круга представителей группы М ВИЧ-1 (субтипы А, В, С, D, E, F, G, Н). Характеризуется аддитивной противовирусной активностью в комбинации с НИОТ (абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ставудином и тенофовиром), с ингибиторами протеазы (ампренавиром, атазанавиром, дарунавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, типранавиром и саквинавиром), с ННИОТ (эфавирензем, этравирином и невирапином), а также в комбинации с ингибитором слияния – энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора – маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ламивудином и зидовудином, а также ингибитором интегразы ралтегравиром [3,4].

Рилпивирин в сочетании с другими АРВП показан для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1, у ранее не получавших АРТ пациентов в возрасте 12 лет и старше и с массой тела не менее 35 кг с РНК ВИЧ-1 в плазме меньше или равной 100 000 копий/мл в начале терапии [1,3,4].

В Таблице 1-2 приведены данные действующих клинических рекомендаций у взрослых при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации в последней редакции (2020 год). В схемы первого ряда АРТ для взрослых пациентов, которые ранее не получали АРТ в комбинации с двумя НИОТ, включен ННИОТ рилпивирин, который применяется третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз или долутегравир в особых случаях. Оптимальной терапевтической опцией является препарат с фиксированной комбинацией доз рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин [5].

Таблица 1‑2. Схемы АРТ первого ряда для взрослых по предпочтительности АРВП согласно клиническим рекомендациям при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации [5].

| **Предпочтительная схема** | **Альтернативная схема** | **Особые случаи** |
| --- | --- | --- |
| TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил Фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + DTG (долутегравир) + EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ DTG (долутегравир)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + ESV (элсульфавирин)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ ESV (элсульфавирин) | ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин)+ DTG (долутегравир)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + EFV 400 (эфавиренз) | Схемы, в составы которых входят TDF (тенофовира дизопроксил фумарат), ABC (абакавир), ZDV (зидовудин), AZT (азидотимидин), ЗТС (ламивудин), FTC (эмтрицитабин), усиленные ритоновиром ингибиторы протеазы ATV (атазанавир), ATV (атазанавир) +r (ритонавир), LPV (лопинавир)/ r (ритонавир), DRV дарунавир + r (ритонавир), RAL (ралтегравир), RPV/TDF/FTC (**рилпивирин\*\***/тенофовир / Схемы АРТ первого ряда для взрослых по предпочтительности АРВП эмтрицитабин), ETR (этравирин), COBI/TDF/EVG/FTC (кобицистат/тенофовира алафенамид/элвитегравир/эмтрицитабин), BIC/TDF/FTC (биктегравир/тенофовир алафенамид/эмтрицитабин), DOR (доравирин). |
| **Примечание**:  \*\* Рилпивирин применяется в особых случаях в схемах АРТ первого ряда | | |

Также рилпивирин применяется в терапии второго ряда в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда в составе альтернативных схем [5]. По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для детей (2020 год), рилпивирин применяется в составе альтернативной схемы в качестве третьего препарат к двум НИОТ у детей от 6 до 12 лет [6].

АО «Р-Фарм» был разработан воспроизведенный препарат DT-RLP (код продукта - J051061; МНН: рилпивирин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (Янссен-Силаг С.п.А., Италия; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемой к выпуску дозировки (25 мг) референтному препарату Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (Янссен-Силаг С.п.А, Италия; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT- RLP в сравнении с референтным препаратом Эдюрант®, в целом продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT- RLP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рилпивирин имеет социальную и медицинскую значимость и позволит снизить цену современной комбинированной терапии ВИЧ-инфекции.

## Ожидаемые показания к применению

Показанием к применению рилпивирина, согласно инструкции для медицинского применения препарата (ИМПП), является лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной АРТ у взрослых и детей в возрасте 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 не менее 100 000 копий/мл [1,3,4].

Согласно действующим клиническим рекомендациям у взрослых, в Российской Федерации показанием для назначения препарата рилпивирин являются пациенты с ВИЧ-1 в составе режимов АРТ в комбинации с двумя НИОТ. Рилпивирин применяется в особых случаях в качестве альтернативы препаратам эфавиренз или долутегравир. Также показанием является АРТ второго ряда для взрослых пациентов в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда в составе альтернативных схем [5].

По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, для детей в возрасте от 6 до 12 лет рилпивирин рекомендован в составе альтернативной схемы в качестве третьего препарата к двум НИОТ [6].

**Список литературы**

1. Highlights of prescribing infjrmation. EDURANT® [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2018/202022s011lbl.pdf

2. PubChem. Rilpivirine hydrochloride [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11711114

3. ИМПП РФ, Эдюрант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2019/2/28/1428676/%D0%9B%D0%9F-001769[2018]\_0.pdf

4. EDURANT 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information\_en.pdf

5. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых 2020 — Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/

6. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у детей — Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-detej/

7. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 - consultation version [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.bhiva.org/treatment-guidelines-consultation

8. World Health Organization. HIV [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

9. UNAIDS\_FactSheet\_ru.pdf [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.unaids.org/sites/default/files/media\_asset/UNAIDS\_FactSheet\_ru.pdf

10. Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf

11. Byulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/05/Byulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf

12. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infect Dis Rep. 6 июнь 2013 г.;5(Suppl 1):e6.

13. Cunha RF, Simões S, Carvalheiro M, Pereira JMA, Costa Q, Ascenso A. Novel Antiretroviral Therapeutic Strategies for HIV. Mol Basel Switz. 31 август 2021 г.;26(17):5305.

14. AdultandAdolescentGL\_2021\_08\_16.pdf [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL\_2021\_08\_16.pdf

15. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\_product.cfm?Appl\_Type=N&Appl\_No=202022

16. Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e90c8866-278b-4c13-8725-32cbef8265f9

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

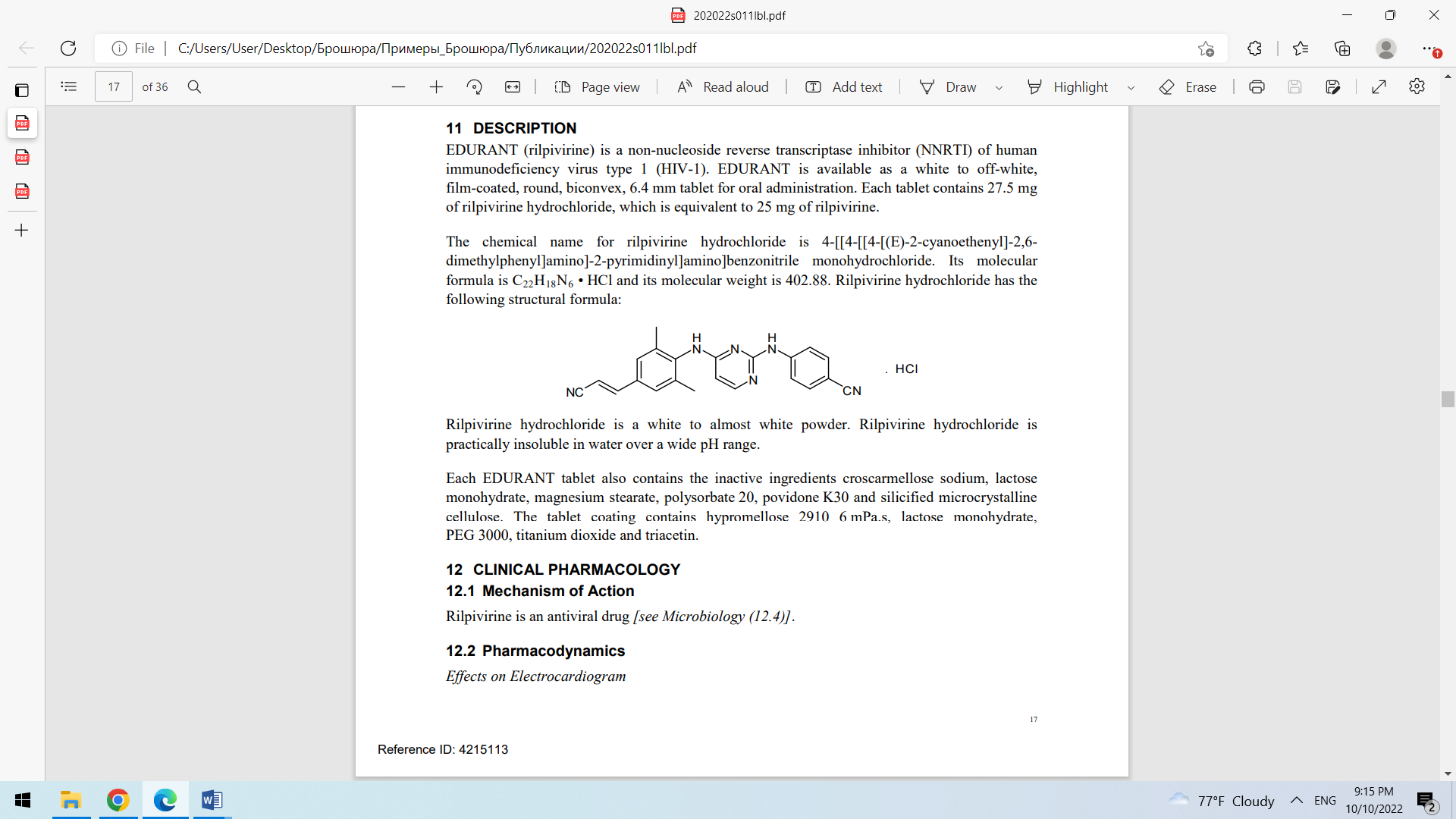
### 2.1.1. Химическая формула

C22H18N6 • HCl

4-[[4-[4-[( Е )-2-цианоэтенил]-2,6-диметиланилино]пиримидин-2-ил]амино]бензонитрил; гидрохлорид [1,2].

### 2.1.2. Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула [1,2,3].



**Молекулярная масса:** 402,9 г/моль [1,2]

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Рилпивирина гидрохлорид представляет собой порошок от белого до почти белого цвета. Рилпивирина гидрохлорид практически не растворим в воде в широком диапазоне рН (20 мг/мл, рН 7,0). Растворимость <0,1 мг/мл; в воде 9,4×10–2 мг/л при 25°C. Легко растворим в DSMO (диметилсульфоксид; > 50 мг/мл); умеренно растворим в ПЭГ 400 (полиэтиленгликоль; 40 мг/мл) [1,2,3]. Температура плавления 241-243°C. После восстановления с помощью прилагаемого разбавителя диапазон pH от 4,5 до 6,0. Константа диссоциации (pKa) 5.6. Гигроскопичен и чувствителен к свету [2].

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-RLP планируется выпускать в дозировке 25 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета [4].

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

АО «Р-Фарм» разработан воспроизведенный препарат DT-RLP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, являющийся воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (Янссен-Силаг С.п.А., Италия; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Воспроизведенный препарат полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемой к выпуску дозировке (25 мг) референтному препарату Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (Янссен-Силаг С.п.А., Италия; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ.

В Таблице 2-1 представлен состав разработанного АО «Р-Фарм» воспроизведенного препарата DT-RLP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, и оригинального препарата Эдюрант® (МНН: рилпивирин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (производитель: Янссен-Силаг С.п.А, Италия, владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Таблица 2‑1. Состав (на одну таблетку) препарата DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) и Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон». Россия).

| **Для дозировки 25 мг** | **DT-RLP** | **Эдюрант®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |  |
| Рилпивирина гидрохлорид | 27,50 мг | 27,5 мг |
| в пересчёте на рилпивирин | 25,00 мг | 25,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 22,50 мг | - |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102 | 22,50 мг | - |
| Силикогизированная целлюлоза микрокристаллическая | - | 16,605 мг |
| Лактозы моногидрат | 59,77 мг | 55,145 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 8,25 мг | 6,050 мг |
| Полисорбат 20 | 0,48 мг | - |
| Повидон К25 | 7,50 мг | - |
| Повидон К30 | - | 3,250 мг |
| Магния стеарат | 1,50 мг | 1,100 мг |
| **Масса содержимого таблетки без оболочки** | **150,00 мг** | **110,00 мг** |
| *Пленочная оболочка* | |  |
| поливиниловый спирт – 40 %, титана диоксид – 21,8 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 2,0 %, краситель железа оксид красный – 1,2 %. | 6,00 мг | - |
| Гипромеллоза (2910 6 мПа∙с) | - | 1,760 мг |
| Лактозы моногидрат | - | 0,968 мг |
| Макрогол (3000) | - | 0,352 мг |
| Триацетин | - | 0,264 мг |
| Титана диоксид | - | 1,056 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **156,00 мг** | **114,40 мг** |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350 | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-RLP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 25 мг (в четырех средах растворения: 0,5 % раствор полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты и буферные растворы с рН 1,2, 4,5 и 6,8). Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл. Анализ проб во всех временных точках (5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 75 мин, 90 мин, 120 мин) выполняли методом ВЭЖК.

Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RLP эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Эдюрант® для сред растворения 0,5 % раствор полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты и буферный раствор с рН 1,2, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов. Для сред растворения ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8 данные приводятся информационно в связи с низкой растворимостью действующего вещества в указанных средах для референтного и исследуемого лекарственных препаратов. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-2 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-2.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT- RLP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг) в сравнении с препаратом Эдюрант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-RLP (серия 010323)** | **Эдюрант®**  **(серия MBL6Q00)** |
| 0,5 % раствор полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (среда по НД) | 5  10  15  20  30  45  60 | 32,44  57,52  68,64  75,64  84,77  90,67  93,24 | 38,33  63,75  76,05  83,53  89,25  93,18  94,77 |
| ***Фактор подобия f2*** | | **62,3** | - |
| Буферный раствор рН 1,2 | 5  10  15  20  30  45  60  75  90  120 | 12,51  21,33  25,43  27,22  30,39  31,45  32,54  32,63  32,33  30,25 | 9,02  16,52  20,14  22,41  26,85  28,39  30,08  30,85  31,36  30,87 |
| ***Фактор подобия f2*** | | **72,3** | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  45  60 | 1,27  1,40  1,19  1,25  1,14  1,11  1,11 | 0,90  0,49  0,55  0,47  0,54  0,47  0,45 |
| ***Фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45  60 | 0,96  1,25  1,08  0,88  0,68  1,03  1,24 | 4,02  4,52  4,13  5,25  3,28  2,97  2,58 |
| ***Фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT- RLP и Эдюрант® в дозировке 25 мг в 0,5% растворе полисорбата 20 в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT- RLP и Эдюрант® в дозировке 25 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT- RLP и Эдюрант® в дозировке 25 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT- RLP и Эдюрант® в дозировке 25 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) и Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 25 мг показана эквивалентность растворения для 2-х из 4-х сред растворения, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/ поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную (из ПЭВП) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

**Список литературы**

1. Highlights of prescribing infjrmation. EDURANT® [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2018/202022s011lbl.pdf
2. PubChem. Rilpivirine hydrochloride [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11711114
3. Assessment report. Edurant. [Интернет]. EMA. 22 September 2011 EMA/CHMP/576493/2011 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2011 [цитируется по 3 ноябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/edurant-epar-public-assessment-report\_en.pdf
4. ИМПП РФ, Эдюрант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2019/2/28/1428676/%D0%9B%D0%9F-001769[2018]\_0.pdf

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Введение и резюме**

Так как препарат DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рилпивирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату рилпивирина Эдюрант® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RLP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата рилпивирина. Поскольку лекарственный препарат DT-RLP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований рилпивирина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях со средним значением EC50 (полумаксимальная эффективная концентрация) при ВИЧ-1/IIIВ, равным 0,73 нМоль (0,27 нг/мл). В экспериментах *in vitro* рилпивирин продемонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со средним значением EC50 5220 нМ (диапазон от 2510 до 10830 нМ; от 920 до 3970 нг/мл). Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы M (подтипы A, B, C, D, F, G, H) со значениями EC50 в диапазоне от 0,07 до 1,01 нМ (от 0,03 до 0,37 нг/мл). Активность рилпивирина против первичных изолятов группы О, составляя EC50 в диапазоне от 2,88 до 8,45 нМ (от 1,06 до 3,10 нг/мл), выражена в меньшей степени.

Абсолютная биодоступность свободного основания рилпивирина составляет 21–39% у крыс, 31% у собак и 24% у обезьян, а значения Tmax (время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови) находятся в диапазоне 1-2 ч (абсорбция может пролонгироваться при более высоких дозах). Предполагаемый механизм абсорбции – пассивная трансцеллюлярная диффузия. Абсорбция повышается при более низких уровнях pH, а концентрация в плазме, как правило, возрастает в меньшей степени, чем увеличение дозы, вследствие низкой растворимости и насыщения механизмов абсорбции. Период полувыведения (t1/2) у лабораторных видов обычно короче (2,8–21 ч у крыс, кроликов и обезьян; 18–39 ч у собак) значений у людей (45–50 ч). Рилпивирин в значительной степени связывался (99,08-99,98%) с белками плазмы, преимущественно с альбумином, у всех видов. Признаков кумуляции описано не было. Основным путем метаболизма у животных, как и у людей, считается ароматическое гидроксилирование пиримидильной части с последующим глюкуронированием. Основным путем выведения рилпивирина и его метаболитов является фекальный, при этом преобладающей экскретируемой формой является неизмененный рилпивирин. Неизмененный рилпивирин не выводился с желчью крыс.

Эксперименты *in vitro* показывают, что рилпивирин преимущественно метаболизируется CYP3A (цитохром Р450). В исследованиях индукции *ex vivo* рилпивирин был индуктором CYP4A у крыс и мышей и индуцировал активность UDP-GT (уридин-5'-дифосфо-лукуронозилтрансфераза) тироксина. У собак эффект был выражен в меньшей степени за исключением снижения активности CYP3A-зависимой тестостерон-6β-гидроксилазы. Маловероятно, что описанные на доклиническом этапе исследований эффекты рилпивирина будут иметь клинически значимое влияние на опосредованную гликопротеином абсорбцию. Несмотря на то что рилпивирин оказывает ингибирующее действие на ряд изоферментов CYP, маловероятно, что клинически значимое влияние на метаболизм других лекарственных средств будет значительным.

Токсикологическая программа исследования рилпивирина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Рилпивирин обладает низким уровнем острой токсичности у животных.

Исследования токсичности повторных доз проводились на мышах (до 3 месяцев), крысах (до 6 месяцев), собаках (до 12 месяцев) и обезьянах (до 8 недель) с использованием клинического пути введения препарата (перорально). Отношения воздействия, основанные на отношении значений AUC0–24 (площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч) в плазме животных и человека, были относительно низкими у крыс (3–6) и в исследовании на обезьянах (1–2), но были высокими у мышей и собак.

Рилпивирин ингибировал биосинтез кортизола и кортикостерона у мышей, крыс, собак и обезьян. Предполагается, что данный эффект опосредован ингибированием CYP21 (21α-гидроксилазы) и CYP17 (17α-гидроксилазы или 17,20-лиазы). NOEL (уровень доз, при котором не наблюдается воздействия) не был установлен у собак или обезьян, при этом самый низкий уровень наблюдаемого эффекта (LOEL, наименьший наблюдаемый уровень воздействия) соответствовал соотношению экспозиции 7 и 1 соответственно по сравнению с клиническими значениями AUC. Воздействия на репродуктивные железы, выявленные в экспериментах с участием мышей и собак, предположительно являются следствием дезорганизации стероидогенеза в надпочечниках.

Печеночные эффекты рилпивирина у крыс и мышей (при относительном воздействии ≥ 10 и 100 соответственно) сопровождались индукцией ферментов печени, включая повышение активности ЩФ (щелочная фосфатаза), АСТ (аспартатаминотрансфераза) и АЛТ (аланинаминотрансфераза). Показано увеличение массы печени и гистопатологические изменения, в том числе (мыши) пролиферация пероксисом. Считается, что описанные эффекты видоспецифичны и не имеют клинического значения. У собак относительное воздействие ≥10 было связано с повышением уровня холестерина в сыворотке и общего билирубина, а также с гистопатологическими изменениями, указывающими на холестаз, без признаков индукции ферментов.

Почечная токсичность у собак включала тенденцию к повышению концентрации креатинина в сыворотке, кортикомедуллярную минерализацию у самок и острый интерстициальный нефрит у двух самцов при коэффициенте воздействия ≥ 10.

Влияние на щитовидную железу и гипофиз у крыс было связано с индукцией UDP-GT в печени, что приводило к увеличению клиренса тиреоидных гормонов и последующему увеличению высвобождения и синтеза тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ; воздействие в ≥ 11 раз выше клинической AUC). Гипертрофия фолликулярных клеток наблюдалась у самок яванских макак в дозах в 1-2 раза выше клинического уровня воздействия на человека.

Рилпивирин не проявлял генотоксичности в стандартных тестах, включая исследования обратной мутации в бактериальных штаммах или прямой мутации в клетках млекопитающих *in vitro* или хромосомных аберраций у мышей *in vivo*.

В ходе двухлетних исследований канцерогенности на крысах и мышах было отмечено увеличение частоты гепатоцеллюлярной аденомы и карциномы, связанных с применением рилпивирина при всех уровнях доз (относительное воздействие 20 у мышей и 3 у крыс по сравнению с клинической AUC). У крыс также наблюдалась повышенная частота аденомы и карциномы щитовидной железы при относительном воздействии ≥ 4. Однако оба описанных типа опухоли являются видоспецифическим эпигенетическим явлением и связанны с индукцией печеночных ферментов.

Не было выявлено явного влияния рилпивирина на фертильность у самцов или самок крыс. Трансплацентарный транспорт рилпивирина был продемонстрирован у крыс. Также на крысах было показано, что рилпивирин может секретироваться в молоко лактирующих самок. Рилпивирин не оказывал тератогенного действия, но у крыс с NOEL при уровнях воздействия, в 15 раз превышающих клиническую AUC, наблюдалось дозозависимое увеличение частоты случаев расширения почечных лоханок. В исследовании эмбрио-фетальной токсичности кроликов было отмечено увеличение числа случаев гипоплазии межтеменной кости плода и разветвления левой подключичной артерии, отходящей от аорты (NOAEL в 71 раз больше клинической AUC).

Рилпивирин не проявлял признаков потенциальной фототоксичности, раздражения кожи, гиперчувствительности замедленного типа или иммунотоксичности и был классифицирован как средство, вызывающее умеренное раздражение глаз.

Одна примесь, идентифицированная на раннем пути синтеза рилпивирина на основе структурного прогнозирования, оказалась генотоксичной в анализе обратной мутации бактерий (тест Эймса) и анализе хромосомных аберраций млекопитающих *in vitro*. Порог токсикологической опасности для этой примеси, основанный на суточной дозе 25 мг, составляет 60 частей на миллион. Содержание этой примеси поддерживается на уровне <5 частей на миллион при производстве рилпивирина. Две примеси были квалифицированы в исследовании токсичности повторных доз на крысах в течение одного месяца с уровнями воздействия (на основе сравнения дозы на единицу площади поверхности тела) в > 700 раз выше клинического уровня воздействия. Другая примесь присутствовала в месячном исследовании токсичности повторных доз у собак на уровне 0,61%. Исходя из дозы на единицу площади поверхности тела, воздействие этой примеси примерно в 180 раз превышало предполагаемое клиническое воздействие.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Рилпивирин является неконкурентным ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. Блокируя активность РНК и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы ВИЧ, ННИОТ подавляют репликацию вируса. Рилпивирин блокирует полимеразу ВИЧ избирательно, не влияя на активность ДНК-полимераз человека α, β и γ. Благодаря конформационным особенностям молекулы рилпивирин способен адаптироваться к изменениям в ненуклеозидном связывающем кармане обратной транскриптазы, снижая вероятность вирусных мутаций, вызывающих резистентность [1-3].

Обратная транскрипция и интеграция являются определяющими чертами репликации ВИЧ. Реализуются данные процессы при участии вирус-специфического фермента – обратной транскриптазы. RT ВИЧ обеспечивает конверсию одноцепочечной РНК вируса в ДНК, а также участвует в отщеплении РНК от дуплекса РНК/ДНК [4,5].

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы включают группу небольших амфифильных соединений с различной химической структурой, которые ингибируют репликацию ВИЧ-1, взаимодействуя с RT ВИЧ-1 путем связывания с сайтом, называемым ННИОТ-связывающим карманом, на субъединице р66 гетеродимерного фермента р66/р51. Связывание с ННИОТ вызывает искажение структуры RT и нарушает функцию фермента. Мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ, расположены вокруг этого связывающего кармана и вызывают лекарственную устойчивость, изменяя структуру ННИОТ-связывающего кармана, либо влияя на доступ к нему [6].

## 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа остро инфицированных линий Т-клеток. Полумаксимальная эффективная концентрация рилпивирина для ВИЧ-1 / IIIB составляет 0,73 нМ (0,27 нг/мл). В экспериментах *in vitro* рилпивирин продемонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со средним значением EC50 5220 нМ (диапазон от 2510 до 10830 нМ; от 920 до 3970 нг/мл) [1,7-9].

Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы M (подтипы A, B, C, D, F, G, H) со значениями EC50 в диапазоне от 0,07 до 1,01 нМ (от 0,03 до 0,37 нг/мл). Активность рилпивирина против первичных изолятов группы О, составляя EC50 в диапазоне от 2,88 до 8,45 нМ (от 1,06 до 3,10 нг/мл), выражена в меньшей степени [1,7-9].

Снижение противовирусной активности наблюдалось в присутствии белков сыворотки крови человека. Поправочный коэффициент связывания белка был экспериментально определен равным 39,2 в присутствии 45 мг/мл сывороточного альбумина человека. Это соответствует высокому связыванию рилпивирина с белками [10].

**Резистентность *in vitro***

В экспериментах по отбору фиксированных доз при множественности заражения концентрация рилпивирина для предотвращения репликации вируса была ниже (40 нМ), чем концентрация эфавиренза, этравирина и невирапина (по меньшей мере 200 нМ). Эксперименты на штаммах дикого типа и штаммах, устойчивых к ННИОТ, показали, что профиль резистентности к рилпивирину *in vitro* может включать мутации V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C и M230I/L. Кристаллографически было показано, что рилпивирин способен к конформационным изменениям в ответ на мутации в обратной транскриптазе, таким образом обеспечивая защиту, по крайней мере, от некоторых потенциальных мутаций. Среди большого количества рекомбинантных клинических изолятов, устойчивых как минимум к одному ННИОТ первого поколения, 62% оставались чувствительными к рилпивирину. Близкие значения были характерны для этравирина (62%). Наименьшее число мутаций отмечалось в отношении эфавиренза (11,3%) и невирапина (4,6%). Эксперименты с сайт-направленными мутантами показали, что M184V/I не индуцирует устойчивости к рилпивирину. На основе анализа чувствительности большой панели рекомбинантных клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа и кратности изменения значения EC50 биологическое пороговое значение для рилпивирина составило 3,7 [10].

В экспериментах с применением клеточной модели TZM-bl был проведен анализ мутационной устойчивости ВИЧ к ННИОТ. Для установления мутаций резистентности были сконструированы методом сайт-направленного мутагенеза 28 инфекционных вирусов ВИЧ-1LAI подтипа B, содержащих одиночные мутации устойчивости к ННИОТ, охватывающие 17 различных кодонов (V90I, L100I/V, K101E/P, K103N/S, V106I, V108I, E138A/K, V179D/F, G190A/S, I181C/I/V, Y188C/H/L, H221Y, P225H, F227C/L, M230L, P236L и N348I). Кроме того, были сконструированы шесть инфекционных вирусов ВИЧ-1LAI подтипа B, содержащих две мутации устойчивости к ННИОТ (K101E и G190A [K101E/G190A], K101E/K103N, K101E/Y181C, K103N/G190A, K103N/Y181C и Y181C/G190A). В результате проведенного анализа было показано, что рилпивирин сохранял полную чувствительность в отношении 19 из 28 вариантов, содержащих одну аминокислотную замену, и 2 из 6 вариантов, содержащих двойные замены. Замены E138A/K, F227C, K101E, Y188L, M230L, K101E/G190A и K103N/Y181C придавали низкую устойчивость к рилпивирину, в то время как замены Y181I/V и K101P придавали высокую устойчивость [11]. Профиль резистентности к рилпивирину, представленный в этом исследовании, согласуется с ранее опубликованными данными [5,12,13].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Исследования *in vivo* с рилпивирином не проводились. Принимая во внимание наличие достаточного количества данных *in vitro* и ограниченную актуальность данных *in vivo* на животных при изучении АРВП, в данном случае эффективность подтверждается экспериментами *in vitro* [10]. Вместе с тем в последние годы проводятся исследования на животных моделях дополнительных свойств рилпивирина. Так, в эксперименте на модели ВИЧ-1-инфицированных мышей было показано снижение ВН в плазме животных на два log10 при применении 4-компонетного АРТ с включением рилпивирина в течение 4 недель. Кроме того, было показано, что на фоне АРТ уменьшилось количество вирусной ДНК и РНК во всех клеточных и тканевых компартментах. Лечение начинали через 6 недель заражения [14]. Целью другого доклинического исследования являлась оценка эффективности рилпивирина длительного действия для подавления вагинальной передачи резистентного к рилпивирину ВИЧ-1. С этой целью гуманизированных мышей инфицировали диким штаммом ВИЧ-1, Y181C и Y181V. Было показано, что рилпивирин длительного действия значительно предотвращал вагинальную передачу дикого штамма ВИЧ-1 и Y181C ВИЧ-1. Однако это не предотвращало передачу Y181V ВИЧ-1, обладающего 30-кратной резистентностью к рилпивирину у вирусов, использованных в данном исследовании. Рилпивирин предотвращал передачу ВИЧ-1 дикого типа при условии сохранения высоких концентрации препарата в тканях половых путей. Животные, которые заразились, несмотря на применение рилпивирина, не приобрели новых мутаций резистентности к препарату, а выявленные мутации были связаны с устойчивостью низкого уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что для ингибирования вагинальной передачи ВИЧ-1 с незначительной резистентностью к рилпивирину или отсутствием таковой требовались высокие устойчивые концентрации препарата. Однако высокие концентрации рилпивирина не могли ингибировать вирус с высокой устойчивостью. Роста числа или степени выраженности резистентности к рилпивирину зарегистрировано не было [15].

## 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

Обширная программа скрининга *in vitro* не выявила доказательств того, что рилпивирин (в концентрации 10 мкМ) обладал какой-либо вторичной фармакологической активностью в отношении α- или β-адренергических, дофаминергических, мускариновых, серотонинергических, опиоидных, интерлейкиновых или хемокиновых рецепторов, а также (в концентрации 30 мкМ) в отношении Н2-рецепторов гистамина в изолированном правом предсердии морской свинки. Рилпивирин (10 мкМ) не вызывал стимуляции или ингибирования активности АТФазы (аденозинтрифосфатазы) изолированного желудка свиней и не ингибировал индуцированную пентагастрином кислотность желудка после внутрибрюшинного введения крысам в дозе 10 мг/кг. Рилпивирин не ингибировал синтез ДНК человека под действием человеческой полимеразы α, β или γ. Таким образом, вторичные фармакодинамические взаимодействия не ожидаются для рилпивирина при применении препарата в рекомендованных терапевтических дозах. Рилпивирин не оказывал влияния на нейрофункциональную целостность в тесте Ирвина у самцов крыс при пероральных дозах ≤ 400 мг/кг [1,10].

## 3.1.4. Фармакологическая безопасность

Рилпивирин, согласно имеющимся данным, не влияет на дыхательную и центральную нервную систему при введении в терапевтических концентрациях. В целом, доклинические данные подтверждают безопасность применения рилпивирина для лечения инфекции ВИЧ-1 в сочетании с другими противовирусными препаратами. Рилпивирин преимущественно метаболизируется CYP3A, поэтому на терапевтические концентрации будут влиять лекарства, изменяющие активность этого изофермента.

* Механизм, лежащий в основе удлинения интервала QT, наблюдаемого в клинических исследованиях с отсроченным началом, не объясняется доклиническими данными *in vitro*;
* Возможное влияние на функцию коры надпочечников и связанный с этим стероидогенез;
* Возможное влияние на функцию яичников;
* Возможное влияние на гомеостаз гормонов щитовидной железы.

Эти эффекты контролировались в ходе клинических исследований и должны быть включены в программу пострегистрационного мониторинга по доклиническим данным. Основания, ограничивающие регистрацию рилпивирина по доклиническим данным, отсутствуют.

#### 3.1.4.1. Влияние на сердечно-сосудистую систему

Ранние доклинические скрининговые исследования не выявили кардиотоксических эффектов рилпивирина. В том числе, не было обнаружено влияния терапевтических концентраций на калиевые каналы, ответственные за фазу реполяризации потенциала действия в кардиомиоцитах. Влияние рилпивирина на калиевые каналы изучали с помощью анализа hERG[[1]](#footnote-1) (human Ether-a-go-go Related Gene) на клетках яичника китайского хомячка *in vitro*. Дозозависимое ингибирование замедленного тока калия на 10%, 33% и 80% было обнаружено при концентрациях рилпивирина 0,1, 0,3 и 3 мкМ соответственно. Маловероятно развитие аналогичного эффекта у человека, так как диапазон концентраций, в котором наблюдалось ингибирование медленных калиевых каналов *in vivo*, примерно в 250 раз выше, чем максимальная равновесная несвязанная Cmax у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отсутствие кардиального эффекта рилпивирина подтверждает исследование его влияния на скорость и силу спонтанного сокращения изолированного правого предсердия морской свинки и эффективный рефрактерный период при концентрациях до 10 мкМ. Скорость сокращения была незначительно снижена при концентрациях рилпивирина ≤ 0,1 мкМ. Однако описанный эффект обеспечивает коэффициент безопасности для человека около 100 [1,10].

У наркотизированных морских свинок внутривенное (в/в) введение рилпивирина в разовой дозе до 5 мг/кг также не выявило сердечно-сосудистых эффектов, включая влияние на частоту сердечных сокращений или среднее артериальное давление (АД), изменения морфологии электрокардиограммы (ЭКГ) или признаки нарушения проводимости. Интервал PQ и комплекс QRS на ЭКГ не изменились [1].

Изучение токсичности рилпивирина при внутривенном введении собакам имело свои ограничения вследствие применения анестетиков (этомидат, фентанил и сукцинилхолин). Однако и в этих исследованиях не было зарегистрировано клинически значимого влияния на параметры ЭКГ и/или потенциального аритмогенного эффекта вследствие изменений проводимости с коэффициентом безопасности, равным 20. В двух других исследованиях, проведенных на собаках, находящихся в сознании, применение рилпивирина (до 160 мг/кг перорально) не сопровождалось изменениями параметров сердечно-сосудистой системы, ЭКГ или дыхания [1].

Дальнейшие доклинические исследования были проведены для более подробного изучения влияния рилпивирина на ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия кардиомоицитов. Эксперименты по оценке возможных эффектов рилпивирина на потенциал действия сердца человека были проведены на линии клеток HEK293, экспрессирующих ионные каналы кардиомиоцитов человека. Были изучены быстрые натриевые каналы, медленные калиевые каналы внутреннего выпрямления (также изучены на линии клеток CHO), транзиторный выходящий калиевый ток, кальциевый ток L-типа и выпрямляющий внутрь калиевый ток. Измеримые ингибирующие эффекты были обнаружены в отношении медленно активирующегося калиевого тока замедленного выпрямления (ингибирование 19% при 1 мкМ рилпивирина) и транзиторного выходящего калиевого тока (ингибирование 36% при 1 мкМ). Описанные эффекты в ионном канале hERG были выражены в меньшей степени (с запасом прочности, превышающим 1000). Анализ «hERG-Lite» был применен для демонстрации того, что терапевтические концентрации рилпивирина не снижают перенос каналов hERG из эндоплазматического ретикулума в плазматическую мембрану, что является возможным механизмом, лежащим в основе отсроченного действия на каналы hERG [1,10].

Релевантной моделью для обнаружения агентов, способных индуцировать аритмии по типу *torsades de pointes* (особый тип желудочковой тахикардии) с удлинением интервала QT и без него, является препарат артериально-перфузируемого вентрикулярного лоскута миокарда кролика. М-клетки являются уникальными клетками миокарда, обнаруженными в более глубоких слоях стенки желудочков. Эти клетки более чувствительны к агентам, блокирующим каналы hERG, что делает их предпочтительными для оценки индуцированной лекарственными препаратами трансмуральной гетерогенности реполяризации желудочков. Широко распространено мнение, что трансмуральная дисперсия реполяризации (TDR; transmural dispersion of repolarisation), которая аппроксимируется временем от пика до конца зубца T (Tp-Te [time from the peak to the end of the T wave][[2]](#footnote-2)), является электрофизиологическим субстратом ранней постдеполяризации (EAD; early after depolarisation) и проаритмии. На этой модели было показано, что применение рилпивирина (в концентрациях до 10 мкМ) не влияет на Tp-Te, продолжительность и частоту QRS, на отношение Tp-Te/QT и на силу сокращения миокарда. Случаев ранней постдеполяризации, аритмий по типу *torsades de pointes*, желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков или невозбудимости миокарда зарегистрировано не было. При двух самых высоких исследованных концентрациях (1 и 10 мкМ) интервал QT был значительно увеличен (на 6% и 9% соответственно). Эти концентрации более чем в 200 и 2000 раз превышают уровни несвязанного, ассоциированные с удлинением интервала QT в клинических исследованиях. Хотя результаты исследования подтверждают, что рилпивирин не оказывает торсадогенного действия при терапевтическом применении, они не учитывают в полной мере отсроченный характер удлинения интервала QT, наблюдаемый в клинических исследованиях[1].

Для оценки динамики удлинения интервала QT у людей были проведены исследования на самках морских свинок, которым имплантировали радиотелеметрические передатчики и вводили рилпивирин в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 16 дней и постоянно. Изменения частоты сердечных сокращений и/или изменения параметров ЭКГ, включая интервалы QT или интервалы QT, скорректированные на частоту сердечных сокращений в соответствии с формулами Bazet или Fridericia, зарегистрировано не было. Концентрация рилпивирина в плазме в этом исследовании через 4 часа после введения на 15-й день составляла 689–911 нг/мл. Принимая во внимание степень связывания рилпивирина с белками плазмы морской свинки (99,87%), это соответствует концентрации несвязанного рилпивирина 0,90-1,18 нг/мл. Эти уровни лишь немного (в 1,2-1,6 раза) превышают равновесную Cmax для здоровых субъектов (рилпивирин 25 мг/сут) и в 2-3 раза выше, чем равновесная Cmax для ВИЧ-инфицированных субъектов (25 мг/сут). Концентрации несвязанного рилпивирина в плазме морских свинок с хронической телеметрией были на 75-80% ниже, чем несвязанные значения Cmax в равновесном состоянии при применении 300 мг (ассоциировались с удлинением интервала QT у здоровых добровольцев) и на 50% ниже по сравнению с дозой 75 мг. Концентрации несвязанного рилпивирина были недостаточны для обеспечения фактора безопасности в отношении возможных побочных эффектов со стороны сердца и не дают представления о возможных механизмах, лежащих в основе удлинения интервала QT, наблюдаемого в клинических исследованиях с более высокими дозами рилпивирина [1].

Записи ЭКГ также проводились в ходе 15-дневного исследования токсичности повторных доз в группах из трех самок яванских макак (исследование C326). После исследования диапазона доз в фазе I рилпивирин вводили дважды в день в дозах 0, 100 и 250 мг/кг. У двух обезьян, которым вводили дозу 100 мг/кг два раза в день, значения QT и QTc немного превышали исторический контроль. Ни у одной из обезьян, которым вводили дозу 250 мг/кг два раза в день, не было обнаружено никакого влияния на QT или QTc. Эффекты на интервал QT, наблюдаемые у обезьян, могут быть не связаны с лечением, но нельзя исключить существование более сложной зависимости доза-реакция и связи этих эффектов с удлинением интервала QT, наблюдаемым у людей при суточных дозах 75 и 300 мг. Ограничением исследования является необходимость фиксации животных для измерения ЭКГ. Такая фиксация сопровождалась увеличением средней частоты сокращений (диапазон 226-244 ударов в минуту). При отсутствии фиксации показатель в покое составляет 163 удара в минуту. В то же время повышенная частота сердечных сокращений может скрывать известные обратные частотно-зависимые эффекты препаратов, удлиняющих интервал QT (уровень дозы составлял 0,50 и 0,56 нг/мл). С учетом того, что у яванских макак 99,14% рилпивирина связывается с белками плазмы, что соответствует примерно 4,56 нг/мл свободного рилпивирина и обеспечивает коэффициент безопасности 6 по сравнению со здоровыми субъектами (исследование C152) или 11 по сравнению с ВИЧ-инфицированными субъектами (исследование C209) [1].

Альтернативные потенциальные механизмы, лежащие в основе наблюдаемого замедления / удлинения QT в клинических исследованиях, включали повышенное воздействие рилпивирина / метаболита(-ов) с течением времени или повышение концентрации рилпивирина / метаболита(-ов) в миокарде. У здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов экспозиция рилпивирина увеличивалась с течением времени, пока не достигался равновесный уровень. Но этого эффекта недостаточно, чтобы объяснить отсроченное влияние на интервал QT. В плазме отсутствуют основные метаболиты человека на уровне более 10% от Cmax исходного соединения, и у людей не обнаружено уникальных метаболитов. Однодозовые количественные авторадиографические исследования всего тела у крыс показали, что через 8 часов после введения препарата отношение радиоактивности сердца к плазме составляет ≤ 2. Максимальные уровни радиоактивности во всех тканях достигаются через 4-8 часов после введения дозы. Таким образом, нет данных о каком-либо особом сродстве рилпивирина или его метаболитов к тканям сердца [1,10].

Таким образом, доклинические данные не дают удовлетворительного объяснения возможных механизмов, лежащих в основе эффектов рилпивирина на интервал QT, наблюдаемых у здоровых добровольцев при суточной дозе 75 мг или выше. Блокада каналов hERG или других ионных каналов, участвующих в сердечном потенциале действия, не ожидается при терапевтических концентрациях или сверхтерапевтических дозах 75 или 300 мг. Достоверность моделей *in vitro* для прогнозирования эффектов рилпивирина на потенциал действия кардиомиоцитов недостаточно убедительна, учитывая время, необходимое для выявления удлинения интервала QT в клинических исследованиях. Это наблюдение предполагает наличие более сложного механизма, чем простой блок ионных каналов. Альтернативные возможные механизмы включают влияние на экспрессию генов или отсроченную модуляцию функции канала hERG через рецепторы, связанные с сердечным G-белком [1].

#### 3.1.4.2. Надпочечники

Рилпивирин оказывал влияние на надпочечники в исследованиях повторных доз на мышах, крысах, собаках и обезьянах. Более выраженный эффект был зарегистрирован в экспериментах на собаках. Повышенные концентрации прогестерона, предшественника кортизола 17α-гидроксипрогестерона и адренокортикотропного гормона (АКТГ), а также сниженные уровни кортизола, были связаны с увеличением количества набухших клеток с плотной цитоплазмой и снижением окрашивания масляным красным О (судан красный 5B) в коре надпочечников при дозах ≥ 5 мг/кг/день (соответствует относительному уровню воздействия ≥ 7). Зарегистрированные отдельные нарушения электролитов в сыворотке могли быть вторичными по отношению к надпочечниковым эффектам. Описанные результаты в совокупности с влиянием на биосинтетические процессы в неочищенных субклеточных фракциях коры надпочечников собак указывают на то, что рилпивирин частично ингибирует CYP21; этот фермент катализирует образование 11-дезоксикортикостерона из прогестерона и 11-дезоксикортизола из 17α-гидроксипрогестерона. Ингибирование CYP21 рилпивирином приводит к снижению уровня 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, которые сами по себе являются прямыми предшественниками кортикостерона и кортизола [1].

Снижение уровня кортизола и кортикостерона в сыворотке индуцируют продукцию АКТГ гипофизом. Повышенная стимуляция коры надпочечников АКТГ частично противодействует снижению синтеза кортизола и кортикостерона, но в то же время увеличивает накопление субстратов CYP21 прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона. Дополнительный эффект ингибирования CYP21, особенно у видов, которые имеют значительный андрогенный путь надпочечников, заключается в том, что повышенный стимул АКТГ и последующее накопление прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона может привести к увеличению продукции андрогенов. 17α-гидроксипрегненолон и 17α-гидроксипрогестерон превращаются в дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно под действием 17,20-лиазы (CYP17). Чтобы изучить влияние стимуляции андрогенного пути, было проведено исследование на яванских макаках, поскольку, в отличие от крыс и собак, эта линия обезьян демонстрирует значительный андрогенный адреналовый путь, общий с людьми. В восьминедельном исследовании на обезьянах исходные уровни прогестерона были лишь слегка повышены у леченных животных, а уровни 17α-гидроксипрогестерона не изменились. Наблюдалось заметное увеличение образования обоих гормонов в ответ на стимул АКТГ. Кроме того, исходные уровни андростендиона и дегидроэпиандростерон несколько снижались после применения рилпивирином. Эти результаты показывают, что влияние рилпивирина на стероидогенез в надпочечниках, вероятно, опосредовано ингибированием как CYP21, так и CYP17. Снижение уровня эстрадиола также совместимо с ингибированием активности 17,20-лиазы, что приводит к истощению запасов предшественников стероидов. В восьминедельном исследовании повторяющихся доз у яванских макак эти эффекты наблюдались при уровнях воздействия, в 1-2 раза превышающих уровни воздействия, достигнутые в клинических исследованиях. Поэтому следует учитывать возможность влияния рилпивирина на уровни стероидных гормонов и, следовательно, на функцию надпочечников и половых желез при терапевтическом применении и оценивать ее в рамках пострегистрационного мониторинга [1].

#### 3.1.4.3. Гонады

Возможное снижение циклической активности яичников наблюдалось у мышей при дозе 320 мг/кг/сут в трехмесячном исследовании с повторными дозами, поскольку наблюдалось незначительное уменьшение числа и поколений желтых тел и уменьшение гранулоцитарной инфильтрации в эндометрии. В месячном исследовании отсутствие овуляции при таком уровне дозы сопровождалось атрофией матки, отсутствием гиперкератоза и образования слизи во влагалище [1,10].

Женские половые пути и молочные железы также были мишенями у собак. В месячном исследовании вес яичников увеличился, а протоки молочных желез расширялись при дозах ≥ 5 мг/кг/сут. В шестимесячном исследовании при дозах ≥ 10 мг/кг/сут отмечалась активация яичников с характерным увеличением количества третичных фолликулов, лютеинизированных фолликулов и у некоторых собак желтых тел. Эти эффекты были более выражены в исследованиях в течение одного и шести месяцев, что позволяет предположить, что применение рилпивирина могло привести к более раннему половому созреванию у этого вида [1,10].

В восьминедельном исследовании повторных доз у неполовозрелых самок яванских макак вагинальные мазки не свидетельствовали о менструациях после воздействия рилпивирина в дозах, в 1-2 раза превышающих клинические уровни воздействия. Рилпивирин не влиял на уровни прогестерона, эстрадиола или лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, что указывало бы на циклическую активность яичников. В соответствии с этим выводом микроскопическая оценка яичников не показала каких-либо признаков активации гонад. Отсутствие эффектов на яичники у яванских макак могло быть связано с их возрастом (приблизительно 20 месяцев на момент вскрытия, по крайней мере за год до начала полового созревания) по сравнению с собаками (примерно 7 месяцев, начало полового созревания) [1].

У собак также наблюдались эффекты на мужские гонады, включая гиперплазию и гипертрофию клеток Лейдига при дозах ≥ 10 мг/кг/сут. В двенадцатимесячном исследовании гипертрофия клеток Лейдига была зарегистрирована у двух самцов, получавших дозу 40 мг/кг/сут. Описанный эффект не влиял на функционирование клеток Сертоли или сперматогенез. Как и у мышей, влияние на стероидогенез и половые железы, вероятно, связано с ингибирующим действием CYP21 и CYP17, которые регулируют синтез стероидов. Однако не было никакого воздействия на мужские гонады у мышей или крыс [1].

Воздействие рилпивирина на половые пути самок мышей и собак и на овуляцию собак, вероятно, зависит от вида. Влияние рилпивирина на овуляцию у собак не наблюдалось у неполовозрелых (примерно 18 месяцев) яванских макак в восьминедельном исследовании по оценке овуляции. Однако отмечается, что в этом исследовании обезьяны были неполовозрелыми, и долгосрочные эффекты неизвестны, поэтому достоверность этого анализа ограничена [1].

#### 3.1.4.4. Печень

Печень была важным органом-мишенью в исследованиях токсичности у мышей, крыс и собак. Признаки гепатотоксичности включали повышение активности ферментов печени (ЩФ, АСТ и АЛТ) и увеличение массы печени, связанное с дозозависимым увеличением частоты и тяжести гепатоцеллюлярной гипертрофии. При более высоких уровнях воздействия эти эффекты сопровождались гепатоцеллюлярной вакуолизацией, некрозом одиночных клеток, пигментацией и пролиферацией клеток Купфера, а при электронно-микроскопическом исследовании были обнаружены признаки пролиферации пероксисом в печени мышей. Дополнительные эффекты со стороны печени у собак, свидетельствующие о холестазе, включали повышение концентрации холестерина в сыворотке и концентрации общего билирубина при дозах ≥ 10 мг/кг/сут, а также гистопатологические эффекты, включая желтую пигментацию гепатоцитов и канальцев и заметный коричневый пигмент в эпителии желчного пузыря при дозах 40 мг/кг/сут. Эти эффекты на печень согласуются с эффектами рилпивирина, индуцирующими ферменты печени, которые были зарегистрированы у крыс и мышей. Соотношение воздействия побочных эффектов на печень в доклинических исследованиях повторных доз по сравнению с уровнями воздействия в клинических исследованиях составляло ≥ 100 у мышей и ≥ 10 у крыс и собак [1,10].

#### 3.1.4.5. Почки

Применение рилпивирина было связано с почечной токсичностью у мышей и собак, хотя природа этого явления различалась у разных видов. У 5/10 самок мышей, получавших дозу 320 мг/кг/сут в течение шестимесячного исследования, наблюдалась нефропатия, характеризующаяся мультифокальной канальцевой базофилией, гломерулопатией, мононуклеарной клеточной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом, дилатацией канальцев и кортикальной минерализацией. У собак нарушения ионного гомеостаза наблюдались при дозах ≥ 10 мг/кг/сут и имелась тенденция к повышению концентрации креатинина в сыворотке крови, а у самцов увеличивался диурез. Гистопатологическое исследование почек выявило возможные эффекты рилпивирина на кортикомедуллярную минерализацию у самок при дозе 40 мг/кг/сут, в то время как у двух самцов при этой дозе развился острый интерстициальный нефрит. Соотношение воздействия нефротоксичности в доклинических исследованиях по сравнению с уровнями воздействия на человека в клинических исследованиях составляло ≥ 300 у мышей и 10 у собак [1,10].

#### 3.1.4.6. Щитовидная железа

Увеличение щитовидной железы, связанное с дозозависимым увеличением диффузной фолликулярной гипертрофии и увеличением количества мелких фолликулов, наблюдалось в исследованиях токсичности повторных доз у крыс при дозах ≥ 40 мг/кг/сут (относительное воздействие ≥ 11). Кроме того, гипертрофия фолликулярных клеток наблюдалась у самок яванских макак при 1-2-кратном уровне клинического воздействия на человека в восьминедельном исследовании повторных доз. Эндокринологические данные у крыс включали умеренное снижение тироксина, связанное с повышением уровня ТТГ. В гипофизе самцов всех групп регистрировалось повышенное количество набухших или вакуолизированных клеток в дистальной части. Этот эффект, вероятно, опосредован снижением функции щитовидной железы, поскольку эти клетки продуцируют ТТГ. Воздействие на печень и щитовидную железу у крыс связано с индукцией ферментов печени, преимущественно изоферментов семейства CYP3A, но в меньшей степени - семейства CYP4A. Воздействие на щитовидную железу и гипофиз у крыс было связано с индукцией UDP-GT. Эта индукция вызывала повышенный клиренс тиреоидных гормонов и, как следствие, увеличение высвобождения и синтеза ТТГ гипофизом. Нет данных, подтверждающих, применим ли тот же механизм у обезьян [1,10].

#### 3.1.4.7. Гипофиз

Увеличение набухших и вакуолизированных клеток наблюдалось в дистальной части гипофиза крыс, что, вероятно, было вторичным по отношению к влиянию на клиренс тироксина, поскольку эти клетки продуцируют ТТГ. Снижение уровня тироксина, является сигналом обратной связи для гипофиза с последующей повышенной продукцией ТТГ. NOAEL для воздействия на гипофиз или концентрации ТТГ в сыворотке составил 10 мг/кг/сут [1,10].

#### 3.1.4.8. Гематологические эффекты

В трехмесячном исследовании на мышах ежедневные внутрижелудочное введение рилпивирина в дозе 320 мг/кг/сутки ассоциировались с небольшим снижением параметров эритроцитов, уменьшением количества лимфоцитов (у самцов) и увеличением количества ретикулоцитов (у самок). Предполагается, что описанные эффекты связаны с воздействием на экстрамедуллярное кроветворение в тимусе и увеличением соотношения миелоид/эритроид в костном мозге (у самцов) [1,10].

Аналогичные результаты наблюдались в шестимесячном исследовании на крысах при дозах ≥ 400 мг/кг/сутки. Эффекты были обратимы. Признаков угнетения функции костного мозга выявлено не было. Повышенная клеточность в костном мозге самок мышей, вероятно, связана с увеличением количества эритроидных элементов, компенсирующих уменьшение числа эритроцитов в периферической крови. У самок описано снижение числа эозинофилов. В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах не наблюдалось воздействия на костный мозг и гемопоэтические клетки [1].

Помимо влияния на эритроциты у самцов крыс, получавших рилпивирин, наблюдалось увеличение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени при всех уровнях доз (уровни воздействия по сравнению с клиническими исследованиями ≥8) [1].

#### 3.1.4.9. Поджелудочная железа

Недавние исследования показали, что рилпивирин не вызывал повреждающих эффектов в клетках инсулиномы крысы INS-1E. Наблюдаемые в бета-клетках, подвергшихся воздействию рилпивирина, эффекты могут быть опосредованы окислительным стрессом и митохондриальной токсичностью. Эти результаты указывают на потенциальные механизмы, с помощью которых рилпивирин может способствовать прогрессированию сахарного диабета 2 типа и инсулинозависимости у ВИЧ-инфицированных пациентов [16].

## 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Исследований не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклиническая фармакокинетика рилпивирина изучалась в серии исследований *in vitro* и *in vivo*. Исследования *in vivo* проводились на CD 1 и CB6F1-nonTgrasH2-трансгенных мышах, пигментированных крысах (Long Evans и Sprague Dawley), новозеландских белых кроликах, гончих собаках и обезьянах (Cynomolgus). За исключением пигментированных крыс, все виды и штаммы были такими же, как те, которые использовались в доклинических фармакологических и токсикологических исследованиях. Рилпивирин на доклиническом этапе исследований изучался в форме основания и в виде гидрохлорида [10].

## 3.2.1. Всасывание

На доклиническом этапе исследования в модели с применением монослоя эпителиальных клеток Сасо-2, полученных из карциномы толстого кишечника человека, было показано, что наиболее вероятным механизмом кишечной абсорбции рилпивирина является пассивная трансцеллюлярная диффузия. Скорость всасывания характеризовалась как средняя [1,10].

Всасывание и фармакокинетику рилпивирина в плазме изучали на аутбредных (нелинейные) лабораторных мышах линии CD-1 (кластер дифференцировки; Cluster of Differentiation-1) и CB6F1-nonTgrasH2-трансгенных мышах, пигментированных крысах Long Evans и Sprague, кроликах NZW (New Zealand White), собаках бигль и яванских макаках после однократного и многократного перорального введения. Абсолютная пероральная биодоступность свободного основания рилпивирина составляла 21–39% у крыс, 31% у собак и 24% у обезьян [1,10].

Максимальные концентрации рилпивирина в крови у крыс и собак демонстрировали плато после начальной быстрой абсорбции до ~8 часов. У мышей наблюдалось более высокое воздействие рилпивирина по сравнению с другими видами [10]. Системное воздействие было выше, когда рилпивирин применяли в составе, содержащем лимонную кислоту, что указывает на зависимость абсорбции от рН. Пиковые концентрации (Cmax) в плазме свободного основания и/или гидрохлорида достигаются через 1-2 часа, но при увеличении доз абсорбция значительно пролонгируется. Вследствие низкой растворимости нарастание концентрации рилпивирина в плазме, как правило, выражено в меньше степени, чем эскалация дозы. При применении очень высоких доз у животных дальнейшего увеличения экспозиции не наблюдалось, что свидетельствует о насыщении механизмов абсорбции [1].

Результаты фармакокинетических исследований на мышах и собаках показали небольшую разницу между самцами и самками при применении низких доз. Однако при более высоких дозах экспозиция рилпивирина была выше у самок мышей и крыс при всех уровнях доз по сравнению с самцами (до 2 раз у мышей и от 2 до 4 раз у крыс) [1].

Системная экспозиция рилпивирина имела тенденцию к увеличению после многократного введения мышам, особенно при более высоких уровнях доз (от 60 до 320 мг/кг/день). У крыс системное воздействие после многократного введения показало гендерные различия. У самцов наблюдалось снижение экспозиции при повторном введении до 40% свободного основания и до 76% гидрохлорида (в исследовании канцерогенности). Отмеченные снижение экспозиции наблюдалось между 1-м днем и 27-й неделей, при этом дальнейшего снижения между 27-й и 39-й неделями выявлено не было. У самок крыс после повторного введения свободного основания отмечалась тенденция к увеличению (до 1,6 раза) системной экспозиции. Однако этот эффект не был отмечен при использовании гидрохлорида [1,10].

Сравнительные фармакокинетические исследования свободного основания и гидрохлорида рилпивирина были проведены на крысах и собаках. Две лекарственные формы показали одинаковое воздействие на крыс при низких дозах, но при более высоких дозах воздействие было в 1,7-2,7 раза выше после применения свободного основания. У собак не было отмечено существенно разницы, хотя наблюдался высокий уровень индивидуальной изменчивости. Экспозиция свободного основания и гидрохлорида у собак имела тенденцию к увеличению после повторного введения, в основном вследствие длительного периода полувыведения у данного вида животных. Сопоставимые результаты были получены у самок обезьян: в 15-дневном исследовании токсичности повторной дозы рилпивирина гидрохлорида отмечалось увеличение экспозиции соединения в 1,6–1,7 раза [1].

## 3.2.2. Распределение

Объем распределения рилпивирина высокий у крыс, собак и обезьян и низкий у кроликов [10]. Распределение рилпивирина в тканях изучали у крыс SD методом ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией). Пиковые концентрации рилпивирина соответствовали таковым в плазме и имели тенденцию к параллельному снижению. Самые высокие концентрации рилпивирина наблюдались в печени и надпочечниках. Отношения ткань / кровь составили соответственно 3,4 и 2,7. Признаков кумуляции в тканях зарегистрировано не было [1,17].

Методом количественной авторадиографии после однократного перорального введения 14С-меченого рилпивирина крысам Long Evans была показана быстрая абсорбция нативного соединения и/или метаболитов с пиковыми концентрациями радиоактивности через 4 часа после введения дозы во всех тканях за исключением пигментированных тканей глаза, где пик радиоактивности достигался через 24 часа. Самая высокая концентрация радиоактивности была обнаружена в печени. Вторую позицию занимали надпочечники, бурый жир и почки. Уровень радиоактивности снижался медленнее в пигментированных тканях [1].

Степень проникновения рилпивирина в эритроциты была ограниченной у всех видов животных Ранговый порядок соотношения концентрации в крови и плазме был следующим: обезьяны > собаки > крысы > люди > морские свинки > кролики > мыши. Значения стационарного объема распределения варьировали от 0,32–0,56 л/кг у кроликов до 4,2–9,1 л/кг у обезьян [1]. Рилпивирин проникает в паренхиматозные органы: головной мозг селезенку, легкие, гонады, почки, сердце и печень. Наибольшие концентрации рилпивирина достигаются в лимфатических узлах [18,19,20]. Фармакокинетические исследования степени проникновения рилпивирина в лимфатические узлы, такни кишечника и головного мозга соотносятся с биодоступностью лимфоидных эндотелиальных клеток человека [10,19-21].

Связывание рилпивирина с белками плазмы изучали *in vitro* с помощью равновесного диализа на мышах, крысах, кроликах, морских свинках, собаках и обезьянах. Связывание с белками плазмы было высоким, от 99,08% до 99,98%, и не зависело от концентрации [1,10].

## 3.2.3. Метаболизм

Пути метаболизма рилпивирина изучали на мышах, крысах, кроликах, морских свинках, собаках, обезьянах и людях *in vitro*, а также на мышах, крысах, кроликах и собаках *in vivo*. У каждого вида обнаружено большое количество метаболитов, хотя в количественном отношении преобладающей формой был неизмененный рилпивирин. Однако у собак рилпивирин метаболизируется в меньшей степени [1]. Ароматическое гидроксилирование пиримидильной части с последующим глюкуронированием было важным метаболическим путем у всех видов *in vitro* и *in vivo* и является основным путем биотрансформации у мышей и человека *in vivo* [1,10].

Другим важным путем метаболизма было алифатическое гидроксилирование. У кроликов, собак, обезьян и людей следующим этапом было глюкуронирование, а у мышей и крыс – конъюгирование с глутатионом [1,10].

У мышей, крыс и морских свинок основным метаболическим путем была конъюгация с глутатионом и последующая трансформация с образованием метаболитов меркаптуровой кислоты (М17 и М18). У других видов животных этот путь был второстепенным. Другой путь, который, по-видимому, преобладает только у мышей и крыс, включает гидроксилирование конъюгата глутатиона (М8) с последующим глюкуронированием. У кролика, морской свинки, собаки и человека второстепенный метаболический путь включал высвобождение нитрильной группы с последующим восстановлением или окислением, что приводило к образованию метаболита спирта (М31) и метаболита карбоновой кислоты (М30). Однако этот путь не был обнаружен у мышей, крыс и обезьян. N-глюкуронирование пиримидинильного фрагмента (M15) было важным путем биотрансформации у кролика, и его также можно было обнаружить у человека, но не у других видов [1].

Все идентифицированные метаболиты рилпивирина, обнаруженные в модельных системах *in vitro* человека, также были верифицированы как минимум у одного вида животных. Таким образом, исследования метаболических путей подтвердили актуальность видов, используемых в токсикологических исследованиях. Предполагаемый уникальный человеческий метаболит был обнаружен в экспериментальном сравнительном метаболическом исследовании на мышах, крысах, кроликах, собаках и людях *in vivo*. Этот метаболит имел молекулярную массу 364 (на 2 дальтона меньше, чем неизмененный препарат), а его концентрация была примерно в десять раз выше после многократного приема, чем после однократного приема. Впоследствии этот метаболит был предварительно идентифицирован как трициклический метаболит (М27), образующийся в результате алифатического гидроксилирования по одной из метильных групп цианоэтенил-2,6-диметилфенильного фрагмента (М33) с последующей дегидратацией. Этот путь был идентифицирован у человека, обезьяны и кролика, но менее важен для других видов животных [1].

Эксперименты, направленные на установление фенотипов CYP450, участвующих в метаболизме рилпивирина, проводились на микросомах печени человека с использованием диагностических ингибиторов, а также с использованием ряда систем экспрессии CYP человека. Результаты убедительно свидетельствовали об участии в метаболизме рилпивирина CYP3A и, в меньшей степени, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2C8/9/10. Отдельное исследование подтвердило участие CYP3A4, а также продемонстрировало возможное участие CYP1A1, CYP1B1, CYP2C18 и CYP3A5. Образование конъюгатов глутатиона было подтверждено в микросомах печени человека, а исследования с экспрессированными рекомбинантными изоформами человека показали, что μ-изоформы и, в меньшей степени, π-изоформы ответственны за конъюгацию глутатиона. Результаты предполагают возможную роль глутатиона с гипотетическими реактивными промежуточными продуктами [1,10].

Исследования *in vitro* с использованием первичных культур гепатоцитов человека проводились для определения возможной индукции печеночных ферментов рилпивирином. На основании анализа экспрессии мРНК рилпивирин оказался очень слабым индуктором CYP1A2 (в 6 раз меньше, чем омепразол) и CYP2B6 (в 4,5 раза меньше, чем рифампицин) в гепатоцитах человека. Кроме того, результаты показывают, что рилпивирин является умеренным индуктором CYP2C19 (в 1,4 раза меньше, чем рифампицин) и CYP3A4 (в 2 раза меньше, чем рифампицин) в гепатоцитах человека. Активность печеночных ферментов также изучали в микросомальных фракциях, полученных от животных, в исследованиях токсичности повторных доз. Повторное введение рилпивирина самкам и самцам мышей приводило к 20- и 25-кратному увеличению активности CYP4A соответственно и до 1,7-кратного повышения активности CYP3A. Применение рилпивирина индуцировало активность печеночной микросомальной UDP-GT в отношении тироксина как у самок, так и у самцов и снижало цитозольную активность глутатион-S-трансферазы (GST) в отношении 1-хлор-2,4-динитробензола у самцов. В исследованиях повторных доз у крыс рилпивирин был слабым индуктором CYP4A у самцов, в то время как у самок индуцировалась активность CYP3A. Влияние на активность тироксина глюкуронозилтрансферазы предполагало взаимодействие с метаболизмом тироксина у самцов крыс и активностью GST у самок. Исследования повторных доз рилпивирина на собаках показали незначительное влияние на метаболизм ксенобиотиков в печени, хотя наблюдалось некоторое снижение активности микросомальной CYP3A-зависимой тестостерон-β-гидроксилазы [1].

## 3.2.4. Выведение

Преобладающим путем выведения радиоактивности у всех видов после перорального введения рилпивирина был энтеральный путь (> 85%), при этом незначительная часть введенного препарата выводилась с мочой (< 6,2%). Большая часть элиминированной радиоактивности приходится на неизмененный рилпивирин (25-47% дозы). У крыс желчевыделение ограничено (18-25%). Концентрации рилпивирина поддавались количественному определению в образцах крови крысят, демонстрируя, что крысята подвергались воздействию рилпивирина через молоко [10].

Фармакокинетику рилпивирина в плазме изучали на аутбредных (нелинейные) лабораторных мышах линии CD-1 и CB6F1-nonTgrasH2-трансгенных мышах, пигментированных крысах Long Evans и Sprague, кроликах NZW, собаках бигль и яванских макаках после однократного и многократного перорального введения. Tак, Т1/2 рилпивирина составлял 2,8–5,7 ч у крыс, 12–21 ч у кроликов, 18–39 ч у собак и 7–8 ч у обезьян. Это сопоставимо с t1/2 у людей, составляющим 45-50 часов. Абсолютная пероральная биодоступность свободного основания рилпивирина составляла 21–39% у крыс, 31% у собак и 24% у обезьян. Значения клиренса (в л/ч/кг) составляли 1,3 у крыс, 0,03 у кроликов, 0,14 у собак и 0,9-4,2 у обезьян [1,10].

Рилпивирин и его метаболиты быстро выводились из организма у грызунов, но выведение у собак происходило медленнее: 54% радиоактивной дозы выводилось в течение первых 24 часов. Экскреция была практически полной через 96 часов после введения дозы грызунам и через 168 часов после введения дозы собакам. У мышей, крыс и собак преобладающий путь выведения – энтеральный. Экскреция пищеварительным тактом у крыс и собак была преимущественно в виде неизмененного рилпивирина, в то время как у мышей преобладающими метаболитами были гидроксильный метаболит S-метилрилпивирина (М41) и 5-гидроксирилпивирин (М42). Почечная экскреция была очень ограниченной у всех видов, составляя 0,45-4,2% дозы радиоактивности, а количество неизмененного рилпивирина в моче было незначительным. Исследования выделения с желчью у самцов крыс показали, что только 18% и 25% введенной радиоактивности выводится с желчью в течение 24 часов у обездвиженных и неудерживаемых животных соответственно. Поскольку количество неизмененного рилпивирина, экскретируемого с желчью, было незначительным, это позволяет предположить, что большая часть экскретируемого кишечником рилпивирина не всасывается. Аналогичная картина экскреции наблюдалась у людей: 85% дозы выводилось пищеварительным трактом и 6% с мочой в течение 336 ч (14 дней). Неизмененный рилпивирин составлял 26% введенной дозы с фекалиями [1].

## 3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

При изучении механизмов абсорбции с использованием клеток Caco-2, полученных из карциномы толстой кишки человека, было показано, что рилпивирин не является субстратом P-гликопротеина (P-gp), но ингибирует P-gp при значениях IC50 9,2 мкМ (3,4 мкг/мл). Принимая во внимание максимальные несвязанные терапевтические концентрации рилпивирина в клинических исследованиях, маловероятно, что лечение рилпивирином будет иметь клинически значимое влияние на опосредованную Pgp-абсорбцию [1].

Фармакокинетические исследования лекарственного взаимодействия с использованием микросом печени человека и цитозоля показали, что рилпивирин ингибирует опосредованный CYP2C9 метаболизм варфарина с IC50 1,35-3,02 мкМ и опосредованный CYP2C8 метаболизм паклитаксела с IC50 13-19 мкМ. Также наблюдалось ингибирующее действие на метаболизм кларитромицина и силденафила (CYP3A4; IC50 = 2,0 и 1,4 мкМ соответственно), S-мефенитоина (CYP2C19; IC50 = 1,3 мкМ) и норэтиндрона (IC50 = 3,9 мкМ), а также сетралина, пароксетина. (CYP2D6; IC50 = 5,2 и 6,6 соответственно) и 17-α-этинилэстрадиол (IC50 = 6,5 мкМ). Метаболизм омепразола (опосредованный CYP2C19/2E1) ингибировался при IC50 = 12,0 мкМ, но не влиял на метаболизм абакавира и хлорзоксазона. Принимая во внимание максимальные несвязанные терапевтические концентрации рилпивирина в клинических исследованиях, ингибирование ферментов CYP вряд ли будет иметь большое клиническое значение [1,10].

При терапевтических уровнях рилпивирин может ингибировать метаболизм кларитромицина (CYP3A4), силденафила (CYP3A4), S-мефенитоина (CYP2C19) и норэтиндрона (CYP2C19), а также, хотя и менее вероятно, метаболизм сертралина (множественные CYPS, МАО, UGT), пароксетина (CYP2D6) и 17α-этинилэстрадиола (метаболизм фазы II). Рилпивирин может влиять на уровни кортизола и альдостерона *in vivo* путем прямого ингибирования ферментов, участвующих в биосинтезе этих гормонов. Кроме того, рилпивирин в основном метаболизируется CYP3A, поэтому лекарственные средства, индуцирующие или ингибирующие CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирина. Рилпивирин в дозе 25 мг вряд ли окажет клинически значимое влияние на экспозицию лекарственных средств, метаболизирующихся ферментами CYP. Рилпивирин вызывал индукцию активности фермента CYP4A и в некоторой степени CYP3A [10].

Исследование токсичности на собаках показало изменения в печени, сопровождающиеся пигментацией желчного пузыря, что свидетельствует о холестазе. Это исследование показывает, что рилпивирин может опосредовать индуцированные и адаптивные изменения транспортеров, ведущие к холестазу. Холестаз может быть вызван изменениями функции транспортеров в печени, таких как котранспортирующий полипептид таурохолата натрия, полипептиды, транспортирующие органические анионы, или белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью. Однако, поскольку в клинических исследованиях холестаз не наблюдался, маловероятно, что рекомендуемая терапевтическая доза рилпивирина приведет к системному взаимодействию через P-gp или другие ферментные системы. В экспериментах *in vivo* не было выявлено влияния на аторвастатин [10].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Острая токсичность не изучалась в официальных исследованиях, но оценка однократной дозы была частью исследований по установлению диапазона начальных пероральных доз или, в случае мышей, частью микроядерного теста в клетках костного мозга [1].

У мышей не было отмечено токсических эффектов после однократного перорального приема до 1600 мг/кг свободного основания в макроголе 400 с лимонной кислотой, что было максимально возможной дозой для выбранного пути введения и носителя. Системное воздействие при дозе 1600 мг/кг было таким же, как и при дозе 400 мг/кг; это указывало на насыщение абсорбции (TMC278-Exp5538). Не было выявлено токсических эффектов, связанных с применением рилпивирина, у крыс, получавших максимально возможную разовую пероральную дозу 800 мг/кг свободного основания в макроголе 400 (TMC278-EXP5559) [1,10].

Применение рилпивирина у собак в максимально возможной пероральной дозе 80 мг/кг свободного основания в макроголе 400 с лимонной кислотой индуцировало учащение рвоты и сопровождалось размягчением стула в сравнении с собаками, получавшими только носитель (TMC278-EXP5461) [1,10].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при повторном введении проводились в течение 3 месяцев на мышах, 6 месяцев на крысах, 12 месяцев на собаках и 12 недель на неполовозрелых самках яванских макак. Во всех исследованиях токсичности повторных доз использовался один и тот же (пероральный) путь введения, предложенный для применения в клинической практике. Все исследования соответствовали рекомендациям ICH (International Council for Harmonisation) в отношении видов, продолжительности и размеров групп. Все базовые исследования токсичности прошли сертификацию GLP (good laboratory practice) [1,10].

Исследования на мышах и обезьянах проводили с использованием гидрохлорида рилпивирина. В исследованиях на 6-месячных крысах и 6- и 12-месячных собаках использовали свободное основание рилпивирина. Промежуточные исследования и токсикокинетические исследования на крысах и собаках (длительностью до 1 месяца) убедительно подтвердили отсутствие заметных различий в токсичности свободного основания и гидрохлорида рилпивирина. Дальнейшие исследования токсичности были проведены на неполовозрелых самках яванских макак [1].

Носителем свободного основания рилпивирина в исследованиях на крысах и собаках был макрогол 400, который сочетали с лимонной кислотой для улучшения абсорбции. Гипромеллоза использовалась в исследованиях на кроликах (поскольку этот вид животных не переносит макрогол 400) и в исследованиях с гидрохлоридом рилпивирина (3-месячные исследования на мышах и обезьянах и промежуточные исследования на крысах и собаках). Соотношения воздействия, приведенные в Таблице 3‑1, были рассчитаны на основе отношения значений AUC0–24 в плазме животных и человека. Референтные значения для человека основаны на объединенных данных клинических исследований. Отношения воздействия были относительно низкие при самых низких уровнях дозы у крыс и в исследовании с участием обезьян. NOAEL не был определен в исследованиях на собаках или обезьянах, поэтому эти исследования не позволяют установить коэффициент безопасности относительно данных видов животных [1].

Таблица 3‑1. Соотношение воздействия рилпивирина при повторных исследованиях токсичности и канцерогенности [1].

| **Вид** | **Длительность исследования** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC(0–24) (мкг × ч/мл)** | | **\*Коэффициент воздействия** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Самцы** | **Самки** | **Самцы** | **Самки** |
| Мыши  (CD-1) | 3 месяца (День 86) | 20 | 79,6 | 60,8 | 36 | 27 |
| 80 | 210 | 313 | 94 | 140 |
| 320 | 665 | 1360 | 297 | 607 |
| 2 года [канцерогенность] (Неделя 28) | 20 | 75,6 | 51 | 34 | 23 |
| 60 | 230 | 278 | 103 | 124 |
| 160 | 505 | 766 | 225 | 346 |
| Крысы (SD) | 1 месяц (День 28) | 10 | 7,2 | 14,0 | 3 | 6 |
| 40 | 27,4 | 41,6 | 11 | 17 |
| 160 | 50,5 | 88,9 | 21 | 37 |
| 6 месяцев (День 83) | 40 | 18,6 | 41,4 | 8 | 18 |
| 120 | 41 | 101 | 18 | 45 |
| 400 | 57 | 184 | 25 | 82 |
| 2 года [канцерогенность] (Неделя 39) | 40 | 60,26 | 14,2 | 3 | 6 |
| 200 | 8,15 | 41,2 | 4 | 18 |
| 500 | 13,8 | 46,3 | 6 | 21 |
| 1500 | 18,4 | 83,8 | 8 | 37 |
| Собаки (Бигль) | 6 месяцев (День 177) | 5 | 21,1 | 17,4 | 9 | 7 |
| 10 | 25,8 | 31,9 | 11 | 13 |
| 40 | 68,3 | 43,1 | 28 | 18 |
| 12 месяцев (День 363) | 5 | 17,4 | 18,7 | 8 | 8 |
| 10 | 23,8 | 35,8 | 11 | 16 |
| 40 | 65,3 | 61,0 | 29 | 27 |
| Обезьяны (явансские макаки) | 8 недель | 200 | -- | 2,68 | --1 |  |
| 500 | -- | 4,62 | -- | 2 |

## 3.3.3. Генотоксичность

Была проведена стандартная батарея тестов на генотоксичность, чтобы установить влияние рилпивирина на скорость обратной мутации в бактериальных штаммах и прямой мутации в клетках млекопитающих *in vitro*, а также на хромосомные аберрации у мышей *in vivo*. Эксперименты проводились в соответствии с рекомендациями ICH и в условиях GLP с использованием максимально возможной концентрации или дозы в отношении растворимости и подходящих веществ положительного контроля, которые вызывали ожидаемые эффекты. Был проведен дополнительный тест Эймса с использованием смеси человеческого S9 в качестве усилителя метаболизма, поскольку смесь крысиного S9, использованная в тесте Эймса и анализе мышиной лимфомы, имела плохую способность генерировать метаболиты M30 и M31. Метаболический путь с образованием этих метаболитов опосредован реактивным эпоксидом, которого не было бы в тесте Эймса с крысиной смесью S9 (сами метаболиты не содержат каких-либо структурных признаков генотоксичности). Эксперимент был оптимизирован для обеспечения адекватного уровня М30. В этих экспериментах не было доказательств того, что рилпивирин увеличивал скорость спонтанных мутаций или вызывал повреждение хромосом [1]. Рилпивирин продемонстрировал отрицательный результат при отсутствии и наличии системы метаболической активации в анализе обратной мутации Эймса *in vitro* и анализе мышиной лимфомы на кластогенность *in vitro*. Рилпивирин не вызывал хромосомных повреждений в микроядерном тесте *in vivo* у мышей [7,10].

### 3.3.4. Канцерогенность

Канцерогенный потенциал рилпивирина гидрохлорида изучали в двухлетних исследованиях канцерогенности на крысах и мышах. Суточные дозы 20, 60 и 160 мг/кг/сут вводили мышам, а дозы 40, 200, 500 и 1500 мг/кг/сут вводили крысам. У крыс не было новообразований, связанных с лекарственными препаратами. У мышей рилпивирин был положительным в отношении гепатоцеллюлярных новообразований как у самцов, так и у самок. Наблюдаемые гепатоцеллюлярные изменения у мышей могут быть специфичными для грызунов. Ввиду отсутствия доказательств генотоксичности рилпивирина, а также данных об индукции печеночных ферментов (увеличение массы печени, индукция CYP4A у самцов и самок мышей и самцов крыс, индукция CYP3A у самок крыс и электронно-микроскопические данные о пролиферации пероксисом у мыши), наиболее вероятно, что описанный эффект является видоспецифическим эпигенетическим явлением и представляет угрозы безопасности применения препарата в клинической практике [1,7].

При самых низких испытанных дозах в исследованиях канцерогенности системное воздействие (на основе AUC) рилпивирина было в 21 раз выше (мыши) и в 3 раза выше (крысы) по сравнению с таковым, наблюдаемым у людей при применении рекомендуемой дозы (25 мг 1 раз в сутки) (Таблица 3‑2) [1,7,10]. Как показано в приведенной выше Таблице 3‑1, воздействие рилпивирина в исследовании на мышах в ≥ 20-30 раз превышало клинический уровень воздействия [1].

Таблица 3‑2. Обзор исследований канцерогенности [10].

| **№ исследования** | **Вид** | **Доза (мг/кг/день) / продолжительность** | **Количество животных** | **Основные выводы** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| NC120 | Мыши CD-1 | 0, 22, 66, 176а  104 недели | 60 | ≥ 20: ↑гепатоцеллюлярные опухоли, маркеры повреждения печени, ↑ увеличение размеров печени;  ≥ 66: ↓выживаемость, ↑ увеличение размеров печени;  176: ↑ ФК |
| NC123 | Крысы SD | 0, 44, 220, 550, 1650b  104 недели | 65 | ≥ 44: ↑ гепатоцеллюлярные опухоли, ↑ фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы, маркеры повреждения щитовидной железы, легочная патология;  ≥220: ↑ креатин, нарушение белков плазмы, нарушение показателей мочи;  ≥ 550: ↑ферменты печени, ↑мочевина, ↓Ca;  1650: ↑выпадение волос, коричневое окрашивание, желто-коричневая окрашивание поверхности тела, ↑ отек при пальпации, патология носа |
| **Примечание**:  а- эквивалентно 20, 60 или 160 мг свободного основания/кг/день; б- эквивалентно 40, 200, 500 и 1500 мг свободного основания/кг/день. | | | | |

Повышенная частота фолликулярных аденом и карцином щитовидной железы у крыс также может быть связана с повышенной активностью фермента UDPGT в печени. Известно, что это наиболее важный фермент, участвующий в метаболизме и клиренсе тиреоидных гормонов, и его индукция является хорошо известной причиной повышенного клиренса тиреоидных гормонов, связанного с развитием фолликулярных аденом и карцином [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Исследование потенциального воздействия рилпивирина на репродуктивную токсичность включало исследования фертильности на самцах и самках крыс, соответствующие требованиям GLP, исследования эмбрио-фетального развития у крыс и кроликов, а также исследования пренатального и постнатального развития у крыс [1].

В исследовании, проведенном на крысах, рилпивирин в дозах до 400 мг/кг/сут не влиял на фертильность самцов и самок. В исследуемых дозах не было отмечено материнской токсичности. Максимально изученная доза у крыс примерно в 40 раз превышает экспозицию рилпивирина у людей при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день [7]. Исследования на животных не указывают на репродуктивную токсичность [9].

Исследование фертильности самцов проводилось с учетом воздействия на семенники у собак. Самцам крыс вводили дозу за десять недель до спаривания при максимально возможной дозе. В дополнение к изучению влияния на фертильность, процесс спаривание и развитие беременности в исследовании изучались любые неблагоприятные эффекты на качество или количество спермы. Дозы, выбранные в исследованиях эмбрио-фетальной токсичности крыс и кроликов (период органогенеза), представлены в Таблице 3‑3 [1].

Применение рилпивирина не влияло на мужскую и женскую фертильность или репродуктивную функцию. Относительное воздействие, достигнутое в исследованиях репродуктивной токсичности, было высоким. В отношении рилпивирина предложена категория беременности B1. Эта категория считается приемлемой, поскольку изменения плода, наблюдаемые у крыс, происходили при дозах, токсичных для матери, а NOEL для обоих видов многократно превышали клинические уровни воздействия [1].

Таблица 3‑3. Относительное воздействие в основных исследованиях репродуктивной токсичности [1].

| **Вид животного** | **Исследование** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC(0–24) (мкг∙× ч/мл)** | **Коэффициент экспозиции** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы (SD, Sprague Dawley) | Исследование эмбрио-фетальности (GD16) | 40 | 36,8 | 15 |
| 120 | 62,5 | 26 |
| 400 | 152 | 63 |
| Кролики (NZW) | Исследование эмбрио-фетальности (GD19) | 5 | 105 | 44 |
| 10 | 170 | 71 |
| 20 | 232 | 97 |

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

С целью оценки эмбрио-фетальной токсичности рилпивирин вводили перорально беременным крысам (40, 120 или 400 мг/кг в сутки) и кроликам (5, 10 или 20 мг/кг в сутки) на 6-17 и 6-19 дни беременности соответственно. В результате проведенных экспериментов не было выявлено эмбрио-фетальной токсичности рилпивирина при его применении у крыс и кроликов в дозах, превышающих эффект рекомендуемой у человека дозы 25 мг/сутки, соответственно в 15 и 70 раз [1,7].

Кроме того, изучали плацентарный перенос 14С-рилпивирина при введении меченного радиоактивным изотопом вещества беременным крысам. Был продемонстрирован плацентарный перенос 14С-рилпивирина (или его метаболитов), что указывает на то, что плацента является лишь частичным барьером для этого вещества [1].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

При исследовании тератогенных эффектов рилпивирина на крысах было описано дозозависимое увеличение частоты расширения почечной лоханки при всех уровнях дозирования. Отклонения достигали порога статистической значимости при дозах ≥ 120 мг/кг/сутки (NOAEL при коэффициенте воздействия 15). Связь описанного явления с назначением рилпивирина не исключается. В исследованиях пренатального и постнатального развития (400 мг/кг/сутки) частота описанного эффекта была низкой. NOAEL плода в этих исследованиях составляли 40 мг/кг/сутки и 120 мг/кг/сутки соответственно (коэффициент воздействия ≥ 15) [1,10].

В исследовании эмбрио-фетальной токсичности кроликов было отмечено увеличение числа случаев гипоплазии межтеменной кости у плода и разветвления левой подключичной артерии, отходящей от аорты. Эти эффекты развивались при применении рилпивирина беременными самками в дозе ≥ 20 мг/кг/сутки (NOAEL при коэффициенте экспозиции 71). Связь описанных явлений с материнской токсичностью точно не установлена, а прогностическая ценность их для человека считается не значимой [1].

В исследовании токсичности для пренатального и постнатального развития у крыс не наблюдалось влияния рилпивирина на исход беременности или развитие детенышей, включая фертильность и репродуктивную функцию, при дозах до 400 мг/кг/сутки у самок [1,7].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Применение рилпивирина до и в период лактации у крыс также не сопровождалось развитием отклонений у потомства. На животных не проводилось исследований по оценке выделения рилпивирина непосредственно в молоко; однако рилпивирин присутствовал в плазме крысят, подвергшихся воздействию через молоко лактирующих крыс (в дозе до 400 мг на кг в сутки) [7,10].

С целью оценки ювенильной токсичности было проведено исследование на группе детенышей F1 крыс. Рилпивирин вводили через зонд на 12-25 дни лактации. Токсикокинетические данные этого исследования показали, что рилпивирин секретируется в молоко крысят-сосунков. На 7-й день лактации коэффициент воздействия на детенышей составлял примерно 0,009–0,01 по сравнению с материнскими уровнями (на основании данных, полученных на небеременных самках крыс в ходе шестимесячного исследования повторных доз). Соотношения экспозиции для детенышей, получавших дозу через молоко, составляли от 0,004 до 0,050 по сравнению с уровнями экспозиции для щенков F1, получавших дозу непосредственно через желудочный зонд на 25-й день после рождения [1].

### 3.3.6. Местная переносимость

Рилпивирин был классифицирован как вызывающий умеренное раздражение глаз в тесте *in vitro* на помутнение роговицы крупного рогатого скота и раздражение глаз. Тест на раздражение кожи у кроликов не показал признаков раздражения, не было выявлено признаков гиперчувствительности замедленного типа в анализе местных лимфатических узлов у мышей [1,10].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Результаты токсикокинетических исследований, полученные на доклиническом этапе исследования, приведены в соответствующих разделах настоящего документа.

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Не было никаких признаков потенциальной фототоксичности, которая оценивалась по поглощению нейтрального красного фибробластами мыши *in vitro* [1].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Рилпивирин не снижал гуморальный ответ на бараньи эритроциты в тесте на образование бляшек, что указывает на то, что он не обладает иммунотоксическим потенциалом [1,10].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

На доклиническом этапе исследований токсичность метаболитов рилпивирина не описана.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Согласно данным литературы, две примеси превышают квалификационный предел ICH. В исследовании токсичности повторных доз на крысах в течение одного месяца количественное содержание двух других примесей было квалифицированно адекватным нормативным данным. На основании результатов этого исследования считается адекватно квалифицированной форма свободного основания одной из примесей. Пятая примесь также была квалифицирована в месячном исследовании токсичности повторных доз у собак. Шестая примесь, идентифицированная в ходе раннего синтеза рилпивирина, была исследована на генотоксичность на основе ее химических фрагментов. Три примеси лекарственного вещества содержат один и тот же химический фрагмент и поэтому были оценены на предмет их мутагенного потенциала. Только одна примесь увеличивала частоту мутаций в тесте Эймса. Эта примесь содержит еще один отдельный химический фрагмент, в то время как другие его не содержат. Мутагенный потенциал общей химической части молекулы считался низким, а мутагенность этой примеси обусловлена ее специфической химической частью. Другие примеси не были мутагенными в тесте Эймса. Было предложено использовать подход порога токсикологической опасности для управления генотоксическим риском, предполагаемым вышеупомянутой примесью или ее гидрохлоридом. Уровень этой примеси меньше максимально допустимого уровня [1,10].

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Rilpivirine [Интернет]. [цитируется по 22 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rilpivirine-120327.pdf

2. Rilpivirine [Интернет]. [цитируется по 22 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://go.drugbank.com/drugs/DB08864

3. PubChem. Rilpivirine hydrochloride [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11711114

4. Xavier Ruiz F, Arnold E. Evolving understanding of HIV-1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance. Curr Opin Struct Biol. апрель 2020 г.;61:113–23.

5. Giacobbi NS, Sluis-Cremer N. In Vitro Cross-Resistance Profiles of Rilpivirine, Dapivirine, and MIV-150, Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Microbicides in Clinical Development for the Prevention of HIV-1 Infection. Antimicrob Agents Chemother. июль 2017 г.;61(7):e00277-17.

6. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infect Dis Rep. 6 июнь 2013 г.;5(Suppl 1):e6.

7. Highlights of prescribing infjrmation. EDURANT® [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2018/202022s011lbl.pdf

8. ИМПП РФ, Эдюрант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2019/2/28/1428676/%D0%9B%D0%9F-001769[2018]\_0.pdf

9. EDURANT 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information\_en.pdf

10. Assessment report. Edurant. [Интернет]. EMA. 22 September 2011 EMA/CHMP/576493/2011 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2011 [цитируется по 3 ноябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/edurant-epar-public-assessment-report\_en.pdf

11. McCormick KD, Penrose KJ, Brumme CJ, Harrigan PR, Viana RV, Mellors JW, и др. Discordance between Etravirine Phenotype and Genotype-Based Predicted Phenotype for Subtype C HIV-1 from First-Line Antiretroviral Therapy Failures in South Africa. Antimicrob Agents Chemother. 21 апрель 2020 г.;64(5):e02101-19.

12. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, de Béthune MP, Kraus G, Boven K, и др. TMC278, a Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), Active against Wild-Type and NNRTI-Resistant HIV-1. Antimicrob Agents Chemother. февраль 2010 г.;54(2):718–27.

13. Basson AE, Rhee SY, Parry CM, El-Khatib Z, Charalambous S, De Oliveira T, и др. Impact of Drug Resistance-Associated Amino Acid Changes in HIV-1 Subtype C on Susceptibility to Newer Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. февраль 2015 г.;59(2):960–71.

14. Araínga M, Edagwa B, Mosley RL, Poluektova LY, Gorantla S, Gendelman HE. A mature macrophage is a principal HIV-1 cellular reservoir in humanized mice after treatment with long acting antiretroviral therapy. Retrovirology. 9 март 2017 г.;14(1):17.

15. Melody K, Roy CN, Kline C, Cottrell ML, Evans D, Shutt K, и др. Long-Acting Rilpivirine (RPV) Preexposure Prophylaxis Does Not Inhibit Vaginal Transmission of RPV-Resistant HIV-1 or Select for High-Frequency Drug Resistance in Humanized Mice. J Virol. 31 март 2020 г.;94(8):e01912-19.

16. Maandi SC, Maandi MT, Patel A, Manville RW, Mabley JG. Divergent effects of HIV reverse transcriptase inhibitors on pancreatic beta-cell function and survival: Potential role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Life Sci. 1 апрель 2022 г.;294:120329.

17. Ramöller IK, Abbate MTA, Vora LK, Hutton ARJ, Peng K, Volpe-Zanutto F, и др. HPLC-MS method for simultaneous quantification of the antiretroviral agents rilpivirine and cabotegravir in rat plasma and tissues. J Pharm Biomed Anal. 10 май 2022 г.;213:114698.

18. Dyavar SR, Kumar S, Gautam N, Podany AT, Winchester LC, Weinhold JA, и др. Intramuscular and subcutaneous administration of antiretroviral drugs, compared with oral, enhances delivery to lymphoid tissues in BALB/c mice. J Antimicrob Chemother. 15 сентябрь 2021 г.;76(10):2651–8.

19. Dyavar SR, Gautam N, Podany AT, Winchester LC, Weinhold JA, Mykris TM, и др. Assessing the lymphoid tissue bioavailability of antiretrovirals in human primary lymphoid endothelial cells and in mice. J Antimicrob Chemother. 1 октябрь 2019 г.;74(10):2974–8.

20. Seneviratne HK, Hamlin AN, Heck CJS, Bumpus NN. Spatial Distribution Profiles of Emtricitabine, Tenofovir, Efavirenz, and Rilpivirine in Murine Tissues Following In Vivo Dosing Correlate with Their Safety Profiles in Humans. ACS Pharmacol Transl Sci. 14 август 2020 г.;3(4):655–65.

21. Lade JM, Avery LB, Bumpus NN. Human biotransformation of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine and a cross-species metabolism comparison. Antimicrob Agents Chemother. октябрь 2013 г.;57(10):5067–79.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рилпивирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату рилпивирина Эдюрант® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах рилпивирина у человека, полученные в исследованиях препарата Эдюрант®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-RLP пока не проводилось.

В рандомизированном плацебо контролируемом клиническом исследовании и в исследовании с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг/сутки) было изучено влияние рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на интервал QTcF у здоровых добровольцев. Применение рилпивирина в дозах 75 мг/сутки и 300 мг/сутки (в 3 раза и 12 раз выше рекомендованной дозы) у здоровых взрослых добровольцев приводило к средней равновесной Cmax примерно в 2,6 и 6,7 раза выше соответственно, чем средняя Cmax, наблюдаемая при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки. У взрослых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, изучено применение рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг/сутки.

Фармакокинетические свойства рилпивирина изучались у взрослых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов, в возрасте от 12 лет и старше, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Воздействие рилпивирина у ВИЧ-1-инфицированных было ниже, чем у здоровых людей. После перорального приема максимальная концентрация рилпивирина в плазме как правило достигается в течение 4-5 часов. Экспозиция рилпивирина примерно на 40% ниже при приеме препарата натощак, чем при одновременном приеме с пищей. Рилпивирин приблизительно на 99,7% связывается с белками плазмы. Метаболизируется преимущественно системой цитохрома Р450 (CYP3A). Конечный период полувыведения составляет примерно 50 часов. После перорального приема однократной дозы 14C-рилпивирина в среднем 85% и 6,1% дозы препарата, содержащего радиоактивную метку, обнаруживается в кале и моче соответственно.

Клиническая эффективность рилпивирина основана на данных одного исследования доза-ответ фазы II (C204) и двух опорных исследований фазы III (C209 и C215) с результатами 48-недельной оценки параметров в популяции взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, ранее не получавших лечения [1-4]. Результаты базовых клинических исследований суммированы в Таблице 4‑1.

В рандомизированном частично заслепленном исследовании фазы IIb были проанализированы результаты применения различных доз рилпивирина (25, 75 и 150 мг) в сравнении с терапией эфавирензом (600 мг/сут) у взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, ранее не получавших лечения. Значения первичного критерия эффективности (вирусная нагрузка < 50 копий/л) через 48 недель были сопоставимы при всех исследованных режимах терапии. Доза-ответ между группами не была статистически значимой [2].

Базовые исследования III фазы C209 (ECHO) и C215 (THRIVE) были идентичны по дизайну, но отличались фоновыми противовирусными схемами. В обоих исследованиях изучали рилпивирин (25 мг/сут) в сравнении с эфавирензом (600 мг/день). В исследовании C209 в качестве основного НИОТ был выбран тенофовир дизопроксилфумарат/эмтрицитабин (TDF/FTC), тогда как базовая АРТ включала выбранный исследователем абакавир/ламивудин (ABC/3TC), зидовудин/ламивудин (AZT/3TC) или TDF/FTC. Оба исследования были международными рандомизированными двойными слепыми [3-6]. На этапе клинической разработки рилпивирина были проведены исследования по оценке фармакокинетических взаимодействий и применения в особых группах пациентов (Таблица 4‑1).

В исследованиях фазы III статистическое сравнение с использованием модели логистической регрессии показало прогнозируемую разницу [95% ДИ (доверительный интервал)] в вирусологическом ответе (<50 копий/мл) на 48-й неделе при включении в АРТ рилпивирина и эфавиренза (контрольная группа). Описанная разница составила -4,1 [-10,2; 1,9] в исследовании С209 и 1,5 [-4,6; 7.6] в исследовании C215. Нижний предел 95% ДИ разницы между группами лечения был выше -12%, что свидетельствовало о не меньшей эффективности рилпивирина на уровне 12% как в исследовании C209 (p = 0,0108), так и в исследовании C215 (p < 0,0001). В объединенном анализе фазы III на 48-й неделе терапии доли пациентов с вирусологической эффективностью были сопоставимы: 78% против 78,4% для рилпивирина и контроля (эфавиренз). Данный показатель составил 76,6% и 79,9% соответственно при применении рилпивирина и эфавиренза в исследовании C209, и 79,45% против 76,9% соответственно в исследовании С215 [1-4,7].

Таблица 4‑1. Перечень клинических исследований рилпивирин [8,9].

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **N** | **Описание терапии** | **Длитель-ность** | **Основные конечные точки** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследования I фазы** | | | | | |
| NCT01268839 [10] | Открытое исследование фазы I для изучения фармакокинетики, безопасности и переносимости TMC278 в дозе 25 мг один раз в день после 2-недельного периода приема эфавиренза у здоровых мужчин и женщин | 20 | TMC278 (таб. 25 мг/сут 28 дней)  TMC278 (таб. 25 мг/сут 14 дней)  Эфавиренз (таб. 600 мг/сут 14 дней) | 70-77 дней | ***Первичная конечная точка***: ФК TMC278  ***Вторичные конечные точки:***   * ФК взаимодействие EFV и TMC278; * Концентрация EFV; * Безопасность. |
| NCT05358756 [11] | Фаза 1, открытое, рандомизированное, 3-периодное, 3-последовательное, перекрестное исследование биодоступности однократной дозы и пищевого эффекта SACT-1 (суспензия рилпивирина) и таблеток Эдюрант® у здоровых взрослых добровольцев | 16 | SACT-1: однократно 150 мг  ЭДУРАНТ: однократно 6 таб. 25 мг (всего 150 мг) | 14 дней | ***Первичная конечная точка***:  Биодоступность SACT-1 и Эдюрант®  ***Вторичные конечные точки:***   * Частота НЯ * Влияние пищи |
| NCT00812292 [12] | Фаза I, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование на здоровых взрослых для сравнения пероральной биодоступности TMC278 из трех концептуальных педиатрических составов (раствор, суспензия, гранулы) с биодоступностью для взрослых в таблетках III фазы | 36 | Раствор [10 мг/мл],  Суспензия [5 мг/мл],  Гранулы [2,5 мг/г],  Таблетки TMC278 [25 мг] | 168 часов | ***Первичная конечная точка***: ФК  ***Вторичные конечные точки:***  Безопасность и переносимость |
| NCT00744809 [13] | Фаза I, двойное слепое, двойное фиктивное, рандомизированное, плацебо-контролируемое и актив (14)но-контролируемое исследование для оценки влияния TMC278 25 мг в день в стабильном состоянии и влияния эфавиренза (EFV) 600 мг в день в стабильном состоянии на Интервал QT/QTc, в 2 рандомизированных группах здоровых добровольцев | 120 | TMC278: таб. 25 мг/сут  EFV: 600 мг/сут | 3 цикла по 11 дней (период отмывки 21 день) | ***Первичная конечная точка***:  Влияние ТМС278 в дозе 25 мг ежедневно в равновесном состоянии на интервал QT/QTc  ***Вторичные конечные точки:***  ФК |
| NCT00736905 [14] | Нерандомизированное исследование I фазы по оценке фармакокинетики, безопасности и переносимости TMC278 у субъектов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести | 36 | TMC278: таб. 25 мг/сут | 11 дней | ***Первичная конечная точка***:  TMC278 у субъектов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью  ***Вторичные конечные точки:***  Безопасность и переносимость |
| NCT01275443 [15] | Фармакокинетическая оценка воздействия и распределения TMC278 LA для использования в качестве доконтактной профилактики в плазме и половых путях / ректальных отделах после однократного внутримышечного введения различных доз у ВИЧ-отрицательных здоровых добровольцев | 66 | 300 мг TMC278  150 мг TMC278  1200 мг TMC278  600 мг TMC278 | 84 дня | ***Первичная конечная точка***:  ФК  ***Вторичные конечные точки:***  Концентрация |
| NCT01519128 [16] | Фаза I, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование на здоровых субъектах для изучения влияния стабильного состояния TMC278 на фармакокинетику однократной дозы дигоксина | 22 | Дигоксин: 05 сг/сут  TMC278: 25 мг/сут | 26 дней | ***Первичная конечная точка***:  Cmax дигоксина  ***Вторичные конечные точки:***  AUC дигоксина |
| **Исследования II фазы** | | | | | |
| NCT00799864 [17] | Фаза II, открытое, одногрупповое исследование для оценки фармакокинетики, безопасности, переносимости и противовирусной активности рилпивирина (TMC278) у подростков, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусные препараты, и детей в возрасте >= 6 до <18 лет | 53 | TMC278: 25 мг/сут (на фоне базисной АРТ) | 48 недель  240 недель | ***Первичная конечная точка***:  Cmax  ***Вторичные конечные точки:***  AUC |
| NCT00110305 [2] | Рандомизированное, частично слепое исследование фазы IIb для определения дозы TMC278 у субъектов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусные препараты | 368 | TMC278: 25 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  TMC278: 75 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  TMC278: 150 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  Эфавиренз: 600 мг/сут (на фоне базисной АРТ) | 248 недель | ***Первичная конечная точка***:  Вирусологический ответ на 48-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  ***Вторичные конечные точки:***  Вирусологический ответ на 96-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  Вирусологический ответ на 240-й неделе (ВН < 50 коп/мл или < 400 коп/мл)  Количество клеток CD4+ на 96-й и 240-й неделе  Резистентность  ФК |
| **Исследования III фазы** | | | | | |
| NCT00540449 [3] | Фаза III, рандомизированное, двойное слепое исследование TMC278 25 мг/сутки по сравнению с эфавирензем 600 мг/сутки в комбинации с фиксированной фоновой схемой, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина, у субъектов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусные препараты | 694 | TMC278: 25 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  Эфавиренз: 600 мг/сут (на фоне базисной АРТ) | 104 недели | ***Первичная конечная точка***:  Вирусологический ответ на 48-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  ***Вторичные конечные точки:***  Вирусологический ответ на 96-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  Вирусологический ответ на 48-й и 96-й неделе (ВН < 400 коп/мл)  Резистентность |
| NCT00543725 [4] | Фаза III, рандомизированное, двойное слепое исследование ТМС278 в дозе 25 мг один раз в сутки по сравнению с эфавирензом в дозе 600 мг четыре раза в сутки в комбинации с фоновой схемой, содержащей 2 нуклеозидных/нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы, у субъектов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусные препараты | 680 | TMC278: 25 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  Эфавиренз: 600 мг/сут (на фоне базисной АРТ) | 104 недели | ***Первичная конечная точка***:  Вирусологический ответ на 48-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  ***Вторичные конечные точки:***  Вирусологический ответ на 96-й неделе (ВН < 50 коп/мл)  Вирусологический ответ на 48-й и 96-й неделе (ВН < 400 коп/мл)  Количество клеток CD4+ на 48-й и 96-й неделе  Резистентность |
| **Исследования IV фазы** | | | | | |
| NCT01585038 [18,19] | Рандомизированное контролируемое исследование, в котором эфавиренз сравнивался с рилпивирином в отношении изменения функции эндотелия, маркеров воспаления и окислительного стресса у здоровых добровольцев, не инфицированных ВИЧ | 40 | Эдюрант® (рилпивирин): 25 мг/сут (на фоне базисной АРТ)  Эфавиренз: 600 мг/сут (на фоне базисной АРТ) | 4 недели | ***Первичная конечная точка***:  Изменение опосредованной потоком дилатации плечевой артерии  ***Вторичные конечные точки:***  Маркеры воспаления;  Маркеры эндотелиальной активации;  Изменение уровней растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток-1;  Маркеры окислительного стресса;  Изменение уровней F2-изопростана |
| **Примечание:**  N – количество пациентов: TMC278 - рилпивирин | | | | | |

Ежедневный пероральный прием рилпивирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения рилпивирина продемонстрирована результатами двух рандомизированных двойных слепых исследований III фазы с активным контролем: TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). У взрослых пациентов рилпивирин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был так же эффективен, как и препарат сравнения, в снижении уровня ВИЧ-1 в крови пациентов. В объединенном анализе фазы III на 48-й неделе терапии доли пациентов с вирусологической эффективностью (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) были сопоставимы, составив 78% и 78,4% при включении в АРТ рилпивирина и эфавиренза соответственно. В исследовании C209 данный показатель составил 76,6% и 79,9% соответственно при применении рилпивирина и эфавиренза, а в исследовании С215 - 79,45% против 76,9% соответственно. Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 96 неделе была достигнута у 76% пациентов, получавших рилпивирин, и у 77%, получавших эфавиренз, на фоне базовой АРТ. Через год терапии вирусологическая эффективность была зарегистрирована у 84% пациентов, принимавших рилпивирин, по сравнению с 82% пациентов, принимавших эфавиренз. В рамках открытого нерандомизированного клинического исследования TMC278-C213 было показано снижение ВН менее 50 РНК ВИЧ-1 копий /мл у 72% детей старше 12 лет через 48 недель. Согласно полученным результатам, при включении в АРТ рилпивирина среднее увеличение числа CD4-лимфоцитов составило 228 клеток/мм3 на 96-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях было показано, что включение рилпивирина в схемы АРТ обеспечивает вирусологическую эффективность (ВН <50 копий/мл), в среднем, у 80% пациентов. Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с НИОТ, с ННИОТ, а также в комбинации с ингибитором слияния – энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора – маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ламивудином и зидовудином, а также ингибитором интегразы ралтегравиром.

В общей сложности 1368 пациентов получали рилпивирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725)). В объединенный анализ вошло в общей сложности 686 пациентов, получавших рилпивирин (25 мг/сут). Группа активного контроля получала эфавиренз 600 мг/сут. Средняя продолжительность воздействия для пациентов в группе рилпивирина и группе эфавиренза составила 104,3 и 104,1 недели соответственно. Анализ безопасности рилпивирина (показано в ключевых исследованиях TMC278-C209 и TMC278-C215) показал, что очень часто (≥ 1/10) встречаются такие НЯ, как бессонница; повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак); головокружения, головная боль; тошнота, повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности трансаминаз. Встречаются часто (≥1/100 – <1/10): лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения; снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натощак); необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение; сонливость; боль в области живота, превышение активности липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту; повышение содержания билирубина в крови; сыпь и усталость. Нечасто встречается (от ≥ 1/1000 до < 1/100) синдром восстановления иммунитета. В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна НР. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления отмечались у 1,0% пациентов. Долгосрочные данные по безопасности были получены в результате продолжительного периода исследования II фазы C204. Доля пациентов, сообщивших как минимум об одном СНЯ, составила 6,6% в объединенной группе рилпивирина по сравнению с 8,1% в контрольной группе. В целом в долгосрочном анализе безопасности частота СНЯ между группой рилпивирина и контрольной группой была сопоставима (15,8% против 16,9% соответственно) и соответствовала профилю безопасности, основанному на первых 48 неделях лечения из исследований С204, С209 и С215.

Оценка безопасности, основанная на анализе 48-недельного одногруппового открытого исследования II фазы TMC278-C213 (NCT00799864), в котором приняли участие 36 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, в возрасте от 12 до 18 лет. Средняя продолжительность воздействия составила 63,5 недели. Пациентов, прекративших лечение из-за НР, не было. Нежелательные реакции были зарегистрированы у девятнадцати детей (52,8%). Большинство НЯ были 1 или 2 степени. Наиболее распространенные нежелательные реакции, описанные как минимум у 2 субъектов (независимо от тяжести), включали головную боль (19,4%), депрессию (19,4%), сонливость (13,9%), тошноту (11,1%), головокружение (8,3%), боль в животе (8,3%), рвоту (5,6%) и сыпь (5,6%). Наблюдаемые лабораторные отклонения были сопоставимы с таковыми у взрослых.

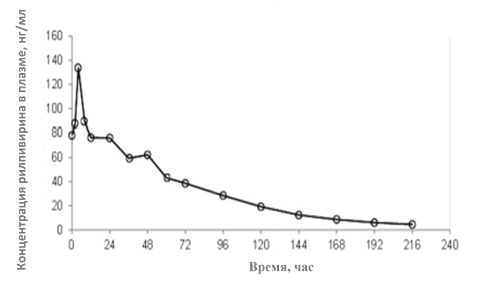
Профиль безопасности рилпивирина достаточно хорошо изучен. Согласно проведенным клиническим исследованиям, частота и спектр нежелательных явлений отражают благоприятный профиль препарата и являются предсказуемыми. Безопасность рилпивирина изучена у пациентов с печеночной недостаточностью. Описанные НЯ со стороны печени, небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке при нейропсихических побочных явлениях и снижение уровня кортизола следует рассматривать в качестве мишеней для периодического мониторинга [1-4].

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

## 4.1.1. Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства рилпивирина изучались у взрослых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов, в возрасте от 12 лет и старше, ранее не получавших антиретровирусную терапию [20-22]. На Рисунке 4‑1 представлены значения AUC у здоровых добровольцев [23,24].

**Рисунок** **4‑1.** Средние геометрические концентрации рилпивирина в плазме в течение 216 ч после прекращения приема препарата у здоровых добровольцев [23].



Воздействие рилпивирина у ВИЧ-1-инфицированных обычно было ниже, чем у здоровых людей [20-22]. Данные популяционной фармакокинетики (ФК) у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, представлены в Таблице 4-2.

Таблица 4‑2. Популяционные фармакокинетические оценки рилпивирина в дозе 25 мг один раз в сутки у взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, инфицированных ВИЧ-1 (обобщенные данные исследований III фазы до недели 96) [20].

| **Параметр** | **Рилпивирин 25 мг 1 раз в сутки, n=679** |
| --- | --- |
| **AUC24 (нг × ч/мл)** | |
| Среднее ± стандартное отклонение | 2235 ± 851 |
| Медиана (диапазон) | 2096 (198 – 7307) |
| **C0 (нг/мл)** | |
| Среднее ± стандартное отклонение | 79 ± 35 |
| Медиана (диапазон) | 73 (2–288) |

Экспозиция рилпивирина примерно на 40% ниже при приеме препарата натощак, чем при одновременном приеме с пищей обычной калорийности (533 ккал) или высококалорийной пищей с повышенным содержанием жиров (928 ккал). При приеме рилпивирина с обогащенным белком напитком, экспозиция снижается на 50% относительно значений, полученных при приеме с пищей [20,21].

**Всасывание**

После перорального приема максимальная концентрация рилпивирина в плазме обычно достигается в течение 4-5 часов. Абсолютная биодоступность рилпивирина неизвестна [20-22].

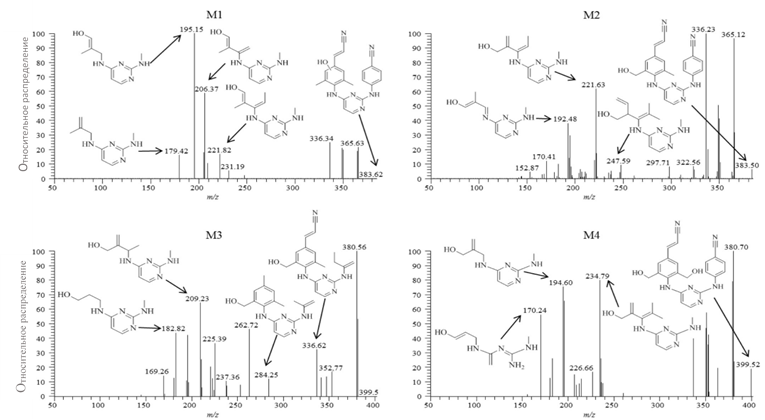
**Распределение**

Рилпивирин приблизительно на 99,7% связывается с белками плазмы *in vitro*, в первую очередь с альбумином (99,03–99,56%) и в меньшей степени с α1-кислотным гликопротеином (11,45–72,26%) [1,20-22]. Распределение рилпивирина в компартментах, отличных от плазмы (например, в спинномозговой жидкости, выделениях из половых путей), у человека не изучалось [20-22].

**Метаболизм**

Эксперименты *in vitro* показывают, что рилпивирин преимущественно подвергается окислительному метаболизму, опосредованному системой цитохрома Р450 (CYP3A) [20-22]. Химические структуры этих метаболитов были предложены с использованием индивидуальных спектров фрагментации, наблюдаемых в режиме масс-спектрометрии. На Рисунке 4‑2 представлены метаболиты I фазы биотрансформации рилпивирина. Рисунок 4‑3 представляет метаболиты II фазы биотрансформации рилпивирина [25].

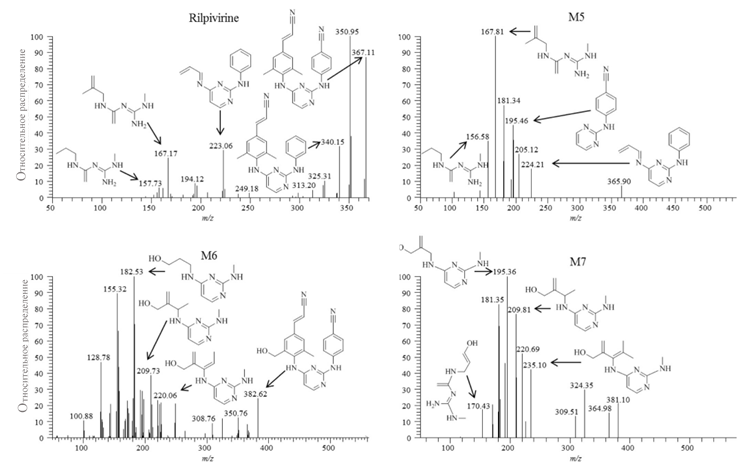
Рисунок 4‑2. Спектры фрагментации моногидроксилированных метаболитов М1 и М2 и дигидроксилированных метаболитов М3 и М4 [25].



**Примечание:** Предлагаемые режимы фрагментации обозначены ионом фрагмента, соответствующему отношению массы к заряду.

Основным путем метаболизма рилпивирина считается ароматическое гидроксилирование по пиримидинильному фрагменту с последующим глюкуронированием. Другим важным метаболическим путем является алифатическое гидроксилирование по одной из метильных групп цианоэтенил-2,6-диметилфенильной части (гидроксиметилрилпивирин) с последующей дегидратацией с образованием трициклического метаболита. Также описано алифатическое гидроксилирование в сочетании с глюкуронированием. Метаболизм 14С-рилпивирина в микросомах печени человека показал, что первичный метаболизм рилпивирина в основном катализируется ферментами цитохрома CYP3A [1].

Рисунок 4‑3. Спектры фрагментации рилпивирина и глюкуронидированных метаболитов M5, M6 и M7 [25].



**Примечание:** Предлагаемые режимы фрагментации обозначены ионом фрагмента, соответствующему отношению массы к заряду.

Метаболиты меченого радиоактивным углеродом (14С)-рилпивирина *in vivo* определяли в фекалиях, моче и плазме крови здоровых взрослых добровольцев после однократного перорального приема 14С-рилпивирина в дозе 150 мг. Было показано, что рилпивирин активно метаболизируется, при этом обнаруживается более 15 метаболитов. Наиболее распространенный метаболит образовался в результате ароматического гидроксилирования пиримидинильного фрагмента, что составляет 16,1% связанной с рилпивирином радиоактивности в фекалиях. Три других метаболита в фекалиях составляли от 2,2% до 3,0% дозы каждый, включая метаболит карбоновой кислоты и гидроксиметилрилпивирин. В плазме неизмененный рилпивирин представлял основную долю поглощенной радиоактивности. В плазме было обнаружено несколько второстепенных метаболитов, в том числе прямой глюкуронид рилпивирина, трициклический метаболит, и гидроксиметил рилпивирин [1].

**Выведение**

Конечный период полувыведения рилпивирина составляет примерно 50 часов. После перорального приема однократной дозы 14C-рилпивирина в среднем 85% и 6,1% дозы препарата, содержащего радиоактивную метку, обнаруживается в кале и моче соответственно. Количество рилпивирина, обнаруженного в кале в неизмененном виде, составляло в среднем 25% введенной дозы. В моче были обнаружены только следовые количества неизмененного рилпивирина (менее 1% от дозы) [20-22].

**Линейность фармакокинетики**

У здоровых добровольцев при применении рилпивирина в возрастающих дозах до 200 мг отмечался приблизительно пропорциональный прирост экспозиции. При более высоких дозах линейность ФК была выражена в меньшей степени, что, вероятно, обусловлено ограниченной растворимостью вещества. Не выявлено значимой зависимости от времени, однако сравнение CL/F между первой дозой и стационарной дозой в рамках исследований не проводилось. Оценка линейности ФК не является существенной при рекомендованном применении 25 мг/сутки без корректировки дозы. На основании данных о взаимодействиях ожидается ограниченная индукция при дозе 25 мг [1].

Равновесное введение рилпивирина в дозе 75 мг/сутки и 300 мг/сутки приводило к средней Cmax примерно в 2,6 и 6,7 раза соответственно выше, чем средняя равновесная Cmax, наблюдаемая при рекомендуемой дозе рилпивирина 25 мг 1 раз в сутки [22].

При введении в виде раствора для приема внутрь скорость всасывания рилпивирина не зависела от дозы: медиана Tmax составляла 4 часа для всех доз с диапазоном индивидуальных значений от 2 до 6 часов. В диапазоне доз от 12,5 до 200 мг средняя экспозиция рилпивирина, выраженная в показателях Cmax и AUC144 (площадь под кривой концентрации от момента приема до 144 ч после приема), возрастала пропорционально дозе (Таблица 4‑3). При дозах от 200 до 300 мг пропорциональность прироста экспозиции была выражена в меньшей степени (Таблица 4‑4) [1].

Таблица 4‑3. Фармакокинетика рилпивирина при применении однократных доз [1].

| **Параметр** | **12,5 мг** | **25 мг** | **50 мг** |
| --- | --- | --- | --- |
| Tmax, ч | 4 (4-4) | 4 (2-6) | 4 (4-4) |
| Cmax, нг/мл | 73,1 ± 14,1 | 149 ± 32,3 | 267 ± 27,4 |
| AUC (0-last), нг × ч/мл | 2097 ± 360 | 4496 ± 1240 | 7879 ± 973 |
| AUC (0-∞), нг × ч/мл | 2467 ± 526 | 5210 ± 2001 | 8872 ± 1342 |
| t½, ч | 50.5± 21,6 | 47,7 ± 18,6 | 44,7 ± 8,7 |

Таблица 4‑4. Фармакокинетика рилпивирина при применении однократных доз [1].

| **Параметр** | **50 мг** | **100 мг** | **200 мг** | **300 мг** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tmax, ч | 4 (4.2-6) | 4 (4-6) | 4 (4-6) | 4 (4-4) |
| Cmax, нг/мл | 226 ± 15 | 482 ± 121 | 807 ± 207 | 944 ± 172 |
| AUC (0-last),  нг × ч/мл | 6118 ± 1558 | 13013 ± 4039 | 25600 ± 5621 | 27910 ± 7298 |
| AUC (0-∞),  нг × ч/мл | 6584 ± 1881 | 15820 ± 4568 | 28669 ± 6876 | 32794 ± 10352 |
| t½, ч | 34,2 ± 12,0 | 54,6 ± 17,9 | 43,1 ± 13,1 | 52,0 ± 17,2 |

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Беременность и послеродовой период***

Экспозиция (C0 и AUC24) общего рилпивирина после приема в дозе 25 мг один раз в сутки в рамках антиретровирусной терапии была на 30–40 % ниже во время беременности (при сопоставимых значениях для второго и третьего триместров) по сравнению с послеродовым периодом (Таблица 4—5). Снижение параметров свободного (активного) рилпивирина во время беременности по сравнению с послеродовым периодом было менее выраженным, чем для общего рилпивирина [20,21,26].

У женщин, получавших рилпивирин по 25 мг один раз в сутки во втором триместре беременности, средние индивидуальные значения Cmax, AUC24 и Cmin общего рилпивирина были соответственно на 21%, 29% и 35% ниже, чем в послеродовом периоде. В третьем триместре беременности значения Cmax, AUC24 и Cmin были ниже на 20%, 31% и 42% соответственно, чем в послеродовом периоде [21]. Основываясь на зависимости экспозиция-эффект для рилпивирина, описанное снижение не считается клинически значимым у пациентов с вирусологической супрессией. Связывание рилпивирина с белками было одинаковым (>99%) во втором триместре, третьем триместре и после родов [20,22,26].

Таблица 4‑5. Фармакокинетические результаты общего рилпивирина после приема в дозе 25 мг один раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во 2-м и 3-м триместрах беременности и в послеродовом периоде [20-22].

| **Фармакокинетика общего рилпивирина (среднее ± стандартное отклонение, медиана (диапазон) для Tmax)** | **Послеродовой (6-12 недель) (n=11)** | **2-й триместр беременности (n=15)** | **3 триместр беременности (n=13)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Cmin, нг/мл | 84,0 ± 58,8 | 54,3 ± 25,8 | 52,9 ± 24,4 |
| Cmax, нг/мл | 167 ± 101 | 121 ± 45,9 | 123 ± 47,5 |
| tmax, ч | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| AUC24, нг × ч/мл | 2714 ± 1535 | 1792 ± 711 | 1762 ± 662 |

Неизвестно, выделяется ли рилпивирин с грудным молоком. Рилпивирин выделяется с молоком крыс. Из- возможности передачи ВИЧ и НЯ у детей, находящихся на грудном вскармливании, рекомендовано отказаться от кормления грудью при применении рилпивирина [22].

***Дети***

Фармакокинетика рилпивирина у ранее не получавших антиретровирусное лечение ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 12 до 18 лет, при приеме препарата в дозе 25 мг один раз в сутки была сопоставима с значениями у ВИЧ-1-инфицированных наивных взрослых пациентов аналогичным режимом терапии. Как и у взрослых пациентов, у детей от 12 до 18 лет масса тела не влияла на ФК рилпивирина (от 33 до 93 кг) (Таблица 4—6) [20,21].

Таблица 4‑6. Популяционные фармакокинетические оценки рилпивирина в дозе 25 мг один раз в сутки у ранее не получавших антиретровирусное лечение ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 12 до 18 лет (данные фазы 2 исследования до 48-й недели) [20].

| **Параметр** | **Рилпивирин 25 мг 1 раз в сутки, n=34** |
| --- | --- |
| **AUC24 (нг × ч/мл)** | |
| Среднее ± стандартное отклонение | 2424 ± 1024 |
| Медиана (диапазон) | 2269 (417 - 5166) |
| **C0 (нг/мл)** | |
| Среднее ± стандартное отклонение | 85 ± 40 |
| Медиана (Диапазон) | 79 (7 - 202) |

***Пожилые пациенты***

Фармакокинетический анализ ВИЧ-1 инфицированных пациентов показал, что ФК рилпивирина остается сопоставимой для всех возрастных групп (от 18 до 78 лет). Коррекция дозы препарата у пожилых пациентов не требуется [21,22].

***Влияние пола***

Не выявлено клинически значимых различий в ФК рилпивирина у мужчин и женщин [20,21].

***Влияние расы***

Клинически значимых различий в фармакокинетике рилпивирина для представителей различных рас не выявлено [20,21].

***Пациенты с коинфекцией вирусами гепатита В и/или гепатита С***

Клинически значимых различий в фармакокинетике рилпивирина для пациентов с коинфекцией вирусами гепатита В и/или С не наблюдалось [20,21].

***Пациенты с нарушениями функции почек***

Почками выводится незначительное количество рилпивирина. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что экспозиция рилпивирина у ВИЧ-1-инфицированных пациентов с легкой степенью почечной недостаточности сопоставима с таковой у ВИЧ-1-инфицированных лиц с нормальной функцией почек. Коррекции дозы при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии рилпивирин должен применяться с осторожностью, так как его концентрация в плазме крови может повышаться в связи с вторичными изменениями всасывания, распределения и метаболизма, вызванными нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии комбинированная терапии рилпивирином с мощными ингибиторами CYP3A может назначаться только в случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение рилпивирина из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови [20-22].

***Пациенты с нарушениями функции печени***

Рилпивирин в основном метаболизируется и выводится печенью. В сравнительном фармакокинетическом исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (оценка А и В по Чайлд-Пью; n=8/8) и здоровых добровольцев (n=8) экспозиция рилпивирина после курсового применения была выше на 47% и 5% соответственно у пациентов с нарушениями функции печени А и В по Чайлд-Пью. Нельзя исключить, что у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести концентрация фармакологически активного несвязанного рилпивирина может быть повышена. У пациентов с легкой и средней степени тяжести нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. ФК рилпивирина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (оценка C по шкале Чайлд-Пью) не изучена [20-22].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Рилпивирин в основном метаболизируется цитохромом P450 (CYP3A), поэтому препараты, индуцирующие или ингибирующие CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирина. Одновременное применение рилпивирина и препаратов, индуцирующих CYP3A, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови, потере вирусологического ответа и возможной резистентности к рилпивирину или классу ННИОТ [20-22].

Одновременное применение рилпивирина и препаратов, ингибирующих CYP3A, может привести к повышению концентрации рилпивирина в плазме крови. Одновременное применение рилпивирина с препаратами, повышающими pH желудка, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови, потере вирусологического ответа и возможной резистентности к рилпивирину или классу ННИОТ [20-22].

Рилпивирин не следует применять одновременно со следующими лекарственными средствами, так как может произойти значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме (из-за индукции фермента CYP3A или повышения pH желудка) и потере его терапевтического эффекта [22]:

- противосудорожные препараты карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;

- антимикобактериальные препараты рифампицин, рифапентин;

- ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;

- системный глюкокортикоид дексаметазон, за исключением однократной терапии;

- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Маловероятно клинически значимое влияние рилпивирина в дозе 25 мг один раз в сутки вряд на экспозицию препаратов, метаболизирующихся ферментами CYP [21,22].

Не ожидается клинически значимого взаимодействия рилпивирина с препаратами: ацетаминофен, аторвастатин, хлорзоксазон, этинилэстрадиол, норэтиндрон, ралтегравир, силденафил, телапревир и тенофовира дизопроксила фумарат. Рилпивирин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина или метформина. Клинически значимого лекарственного взаимодействия не ожидается при одновременном применении с маравироком, рибавирином или НИОТ абакавиром, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином и зидовудином [20].

**Препараты, удлиняющие интервал QT**

Имеется ограниченные сведения о возможном фармакодинамическом взаимодействии между рилпивирином и препаратами, удлиняющими интервал QTc на электрокардиограмме. В исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день (в 3 и 12 раз больше выше рекомендованной дозы рилпивирина) удлиняют интервал QTc на электрокардиограмме [20-22].

## 4.1.2. Фармакодинамика

#### 4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия

Рилпивирин является ННИОТ, который *in vitro* проявляет высокую активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях и широкого круга представителей группы М ВИЧ-1. Рилпивирин напрямую связывается с RT и блокирует РНК-зависимую и ДНК зависимую активность ДНК-полимеразы путем разрушения каталитического сайта фермента. Не наблюдалось ингибирования ДНК-полимераз α, β, γ человека, что указывает на специфичность рилпивирина в отношении RT ВИЧ [3,4,20,21].

Обратная транскрипция и интеграция являются определяющими чертами репликации ВИЧ. Реализуются данные процессы при участии вирус-специфического фермента – обратной транскриптазы. RT ВИЧ обеспечивает конверсию одноцепочечной РНК вируса в ДНК, а также участвует в отщеплении РНК от дуплекса РНК/ДНК [27,28]. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы включают группу небольших амфифильных соединений с различной химической структурой, которые ингибируют репликацию ВИЧ-1, взаимодействуя с RT ВИЧ-1 путем связывания с сайтом, называемым ННИОТ-связывающим карманом, на субъединице р66 гетеродимерного фермента р66/р51. Связывание с ННИОТ вызывает искажение структуры RT и нарушает функцию фермента. Мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ, расположены вокруг этого связывающего кармана и вызывают лекарственную устойчивость, изменяя структуру ННИОТ-связывающего кармана, либо влияя на доступ к нему [28].

Полумаксимальная эффективная концентрация рилпивирина для ВИЧ-1 / IIIB составляет 0,73 нМ (0,27 нг/мл). В экспериментах *in vitro* рилпивирин продемонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со средним значением EC50 5220 нМ (диапазон от 2510 до 10830 нМ; от 920 до 3970 нг/мл). Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы M (подтипы A, B, C, D, F, G, H) со значениями EC50 в диапазоне от 0,07 до 1,01 нМ (от 0,03 до 0,37 нг/мл). Активность рилпивирина против первичных изолятов группы О, составляя EC50 в диапазоне от 2,88 до 8,45 нМ (от 1,06 до 3,10 нг/мл), выражена в меньшей степени [21].

**Резистентность *in vitro***

При селекции резистентных в рилпивирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекции ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ, чаще всего встречались следующие аминокислотные замены: L100I, К101Е, V108I, E138K, V179I, Y181C, H221Y, F227C, M230I. Резистентность к рилпивирину определялась как кратное изменение параметра ЕС50 выше биологического порогового значения, характерного для используемого метода анализа [21].

**Резистентность *in vivo***

В Таблице 4‑7 представлены обобщенные сведения исследований III фазы TMC278-C209 и TMC278-C215, касающиеся резистентности с часто возникающими заменами обратной транскриптазы [3,4,20].

Принимая во внимание все доступные данные *in vitro* и *in vivo*, следующие мутации, связанные с резистентностью, могут влиять на активность рилпивирина: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Эти мутации должны служить ориентиром при назначении рилпивирина у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. Как и в случае с другими антиретровирусными препаратами, при назначении рилпивирина следует проводить тестирование на резистентность [22].

Таблица 4‑7. Доля субъектов анализа резистентности\* с часто возникающими заменами обратной транскриптазы из объединенных исследований фазы 3 TMC278-C209 и TMC278-C215 в анализе недели 96 [20].

| **Параметры оценки** | **Исследования C209 и C215, n=1368** | |
| --- | --- | --- |
| **RPV + ФТ, n=686** | **EFV + ФТ, n=682** |
| Субъекты, прошедшие анализ резистентности | 15% (98/652) | 9% (56/604) |
| Субъекты с поддающимися оценке данными о резистентности после исходного уровня | 87 | 43 |
| ***Новые заменители ННИОТ†*** | | |
| Любые | 62% (54/87) | 53% (23/43) |
| V90I | 13% (11/87) | 2% (1/43) |
| K101E/P/T/Q | 20% (17/87) | 9% (4/43) |
| К103Н | 1% (1/87) | 40% (17/43) |
| E138K/A/Q/G | 40% (35/87) | 2% (1/43) |
| E138K+ M184I‡ | 25% (22/87) | 0 |
| V179I/L/D | 6% (5/87) | 7% (3/43) |
| Y181C/I/S | 10% (9/87) | 2% (1/43) |
| V189I | 8% (7/87) | 2% (1/43) |
| H221Y | 9% (8/87) | 0 |
| ***Новые заменители НИОТ§*** | | |
| Любые | 57% (50/87) | 30% (13/43) |
| М184И/В | 54% (47/87) | 26% (11/43) |
| К65Р/Н | 9% (8/87) | 5% (2/43) |
| A62V, D67N/G, K70E, Y115F, T215S/T или K219E/R\*\* | 21% (18/87) | 2% (1/43) |
| **Примечание:**  ФТ – фоновая терапия; \* субъекты, прошедшие анализ резистентности; † V90, L100, K101, K103, V106, V108, E138, V179, Y181, Y188, V189, G190, H221, P225, F227 или M230; ‡ указанная комбинация замен ННИОТ и НИОТ является подмножеством тех, которые содержат E138K; § А62В, К65Р/Н, Д67Н/Г, К70Э, Л74И, В75И, И115Ф, М184И/В, Л210Ф, Т215С/Т, К219Э/Р; \*\* указанные замены появились в дополнение к основным заменам M184V/I или K65R/N; А62В (п=3), Д67Н/Г; (n=3), K70E (n=4), Y115F (n=2), T215S/T (n=1), K219E/R (n=8) в субъектах анализа устойчивости к рилпивирину | | |

**Перекрестная резистентность**

Описана перекрестная резистентность для препаратов ННИОТ. Одиночные замены ННИОТ K101P, Y181I и Y181V приводили к 52-кратному, 15-кратному и 12-кратному снижению чувствительности к рилпивирину соответственно. Комбинированные мутации E138K и M184I были связаны с 6,7-кратным снижением чувствительности к рилпивирину по сравнению с 2,8-кратным для одного E138K. Замена локуса K103N не приводила к снижению чувствительности к рилпивирину. Однако комбинированная мутация K103N и L100I сопровождалась 7-кратным снижением чувствительности к рилпивирину. Сочетанная замена двух и трех локусов, связанных с устойчивостью к ННИОТ, снижали чувствительность к рилпивирину (кратность изменения 3,7–554) в 38% и 66% проанализированных случаях соответственно [20,21].

В объединенном анализе эффективности исследований III фазы у взрослых пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1> 100 000 копий/мл, в течение 96 недель получавших рилпивирин, был более высокий риск вирусологической неудачи (18,2% в группе рилпивирина по сравнению с 7,9% в группе эфавиренз) по сравнению с пациентами с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1≤ 100 000 копий/мл (5,7% в группе рилпивирина по сравнению с 3,6% в группе эфавиренза). Более высокий риск вирусологической неудачи у пациентов в группе рилпивирина наблюдался в первые 48 недель. Для пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 > 100 000 копий/мл и вирусологической неудачей был характерен более высокий уровень резистентности к классу ННИОТ. Резистентность, связанная с ламивудином/эмтрицитабином, развивалась у большего числа пациентов с вирусологической неудачей при лечении рилпивирином, чем у пациентов с вирусологической неудачей при лечении эфавирензом [3,4,22].

**Взрослые, инфицированные ВИЧ-1, ранее не получавшие лечения**

Анализ имеющихся экспериментальных данных и результатов клинических исследований указывает на высокую вероятность снижения чувствительности к рилпивирину в случае следующих аминокислотных замен: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I или M230L. После вирусологической неудачи и развития устойчивости к рилпивирину вероятна перекрестная устойчивость к эфавирензу, этравиру и/или невирапин [20-22].

В объединенном анализе клинических исследований TMC278-C209 и TMC278-C215, проведенном на 96-й неделе, 50/87 (57%) субъектов, прошедших анализ резистентности к рилпивирину с данными об устойчивости после исходного уровня, имели вирус со сниженной чувствительностью к рилпивирину (≥ 2,5 раза). Из них 86% (43/50) были устойчивы к эфавирензу (изменение ≥3,3 раза), 90% (45/50) были устойчивы к этравирину (изменение ≥3,2 раза) и 62% (31/50) были устойчивы к невирапину (≥ 6-кратное изменение). В группе эфавиренза 3/21 (14%) вирусов, подвергнутых анализу устойчивости к эфавирензу, были устойчивы к этравирину и рилпивирину, а 95% (20/21) были устойчивы к невирапину [3,4,20].

**Дети, инфицированные ВИЧ-1, ранее не получавшие лечения**

Параметры резистентности в педиатрической популяции (от 12 до 18 лет), изученные в исследовании TMC278-C213, соответствовали таковым у взрослых ВИЧ-инфицированных патентов. В связи с этим рекомендовано применение рилпивирина в составе АРТ у детей и подростков при наличии высокой приверженности терапии [17,22].

При анализе устойчивости на 240-й неделе исследования TMC278-C213 мутации, связанные с устойчивостью к рилпивирину, наблюдались у 46,7% (7/15) детей с вирусологической неудачей и генотипическими данными. Все пациенты с мутациями устойчивости к рилпивирину также имели по крайней мере мутацию резистентности к НИОТ, появившуюся на фоне лечения [22].

#### 4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Имеющиеся данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. Показано, что рилпивирин в высоких дозах (75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут) удлиняет интервал QT на ЭКГ. Поэтому рилпивирин следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт» [1,20,21].

#### 4.1.2.3. Вторичная фармакодинамика

В отношении рилпивирина показано влияние на дифференцировку адипоцитов человека, экспрессию генов и высвобождение регуляторных белков (адипокинов и цитокинов). Рилпивирин также способен подавлять высвобождение адипонектина адипоцитами, но только в высоких концентрациях, не влияя на высвобождение лептина. Сравнение эффектов рилпивирина и эфавиренза в той же концентрации (4 мкМ) или даже при более низких концентрациях эфавиренза (2 мкМ) показало, что вызванное рилпивирином нарушение адипогенеза, экспрессии и высвобождения провоспалительных цитокинов были выражено в значительно меньшей степени, что это свойственно эфавирензу [29]. Рассматривается вероятный противоопухолевый потенциал рилпивирина [30]. Недавно появились сведения, что рилпивирин может проявлять свойства мощного ингибитора мишеней SARS-CoV-2 [31].

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

**Применение рилпивирина у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ**

Доказательства эффективности рилпивирина основаны на анализе данных двух 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 96-й неделе оценивалась частота вирусологического ответа [подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка (< 50 копий РНК ВИЧ-1/мл)] у пациентов, получавших в дополнение к фоновой терапии рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки или эфавиренз в дозе 600 мг однократно. В цитируемых исследованиях рилпивирин продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с эфавирензом.

В исследования были включены ВИЧ-1-инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусное лечение, с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 5000 копий/мл. Все участники исследования были протестированы на отсутствие специфических мутаций ВИЧ, связанных с резистентностью к НИОТ / ННИОТ. Режим фоновой терапии в исследовании TMC278-C209 (ECHO) включал НИОТ, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин. В исследовании TMC278-C215 (THRIVE) фоновая терапия базировалась на применении 2 НИОТ: тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; зидовудин и ламивудин; абакавири ламивудин. В исследовании ECHO рандомизированные пациенты были стратифицированы в соответствии с вирусной нагрузкой, а в исследовании THRIVE стратификация проводилась в соответствии с ВН и АРТ (тип фонового режима и НИОТ) [22].

В исследовании ECHO приняли участие 690 пациентов; 96-недельный курс в исследовании THRIVE завершили 678 человек [22].

Участники объединенного анализа ECHO и THRIVE, рандомизированные в группы рилпивирина и эфавиренза, были сопоставимы по демографическим и исходным характеристикам. В Таблице 4‑8 представлены некоторые исходные параметры, характеризующие заболевание у пациентов в группах рилпивирина и эфавиренза [22].

Таблица 4‑8. Исходные характеристики заболевания ВИЧ-1-инфицированных взрослых, ранее не получавших антиретровирусное лечение, в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенный анализ) [22].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерии ВИЧ** | **Объединенные данные исследований ECHO и THRIVE** | |
| **Рилпивирин + фоновая терапия, n=686** | **Эфавиренз + фоновая терапия, n =682** |
| **Исходные характеристики заболевания** | | |
| Медиана исходного уровня РНК ВИЧ-1 в плазме (диапазон), log10 копий/мл | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Среднее исходное количество клеток CD4+ (диапазон), × 106 клеток/л | 249 (1-888) | 260 (1-1,137) |
| Процент субъектов с:  Коинфекцией вирусом гепатита В/С | 7,3% | 9,5% |
| Процент пациентов со следующими фоновые режимы:  тенофовира дизопроксила фумарат плюс эмтрицитабин  зидовудин плюс ламивудин  абакавир плюс ламивудин | 80,2%  14,7%  5,1% | 80,1%  15,1%  4,8% |

В Таблице 4‑9 представлены результаты анализа эффективности на 48-й и 96-й неделе для пациентов, получавших рилпивирин и эфавиренз, на основе объединенных данных исследований ECHO и THRIVE. Частота ответа (подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка < 50 копий РНК ВИЧ-1/мл) на 96-й неделе была сопоставима между группами рилпивирина и эфавиренза. Частота вирусологической неудачи была выше в группе рилпивирина, чем в группе эфавиренза на 96-й неделе; однако большинство вирусологических неудач произошло в течение первых 48 недель лечения. Прекращение лечения из-за нежелательных явлений было выше в группе эфавиренза на 96-й неделе, чем в группе рилпивирина. Преимущественно отказ от терапии происходил в течение первых 48 недель лечения [22].

**Таблица** **4‑9.** Вирусологический ответ у взрослых пациентов в исследованиях ECHO и THRIVE (объединенные данные анализа на 48-й неделе [первичный] и на 96-й неделе; ITT-TLOVR\*) [22].

| **Критерии оценки** | **Результат анализа на 48-й неделе** | | | **Результат анализа на 96-й неделе** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рилпивирин + ФР (n=686)** | **Эфавиренз + ФР (n=682)** | **Разница (95%ДИ) ±** | **Рилпивирин + ФР (n=686)** | **Эфавиренз + ФР (n=682)** | **Разница (95%Д) ±** |
| Ответ (подтвержденный < 50 РНК ВИЧ-1 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†*** | | | | | | |
| Всего | 9,0% (62/686) | 4,8% (33/682) | НО | 11,5% (79/686) | 5,9% (40/682) | НО |
| ≤ 100 000 | 3,8% (14/368) | 3,3% (11/330) | НО | 5,7% (21/368) | 3,6% (12/329) | НО |
| > 100 000 | 15,1% (48/318) | 6,3% (22/352) | НО | 18,2% (58/318) | 7,9% (28/353) | НО |
| Летальный исход | 0,1% (1/686) | 0,4% (3/682) | НО | 0,1% (1/686) | 0,9% (6/682) | НО |
| Исключены из исследования вследствие НЯ | 2,0% (14/686) | 6,7% (46/682) | НО | 3,8% (26/682) | 7,6% (52/682) | НО |
| Исключены из исследования по другим причинам, на связанным с НЯ | 4,5% (31/686) | 5,7% (39/682) | НО | 7,0% (48/682) | 8,1% (55/682) | НО |
| ***Предшествующий опыт терапии 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) |
| ***Исходная вирусная нагрузка (копий/мл)*** | | | | | | |
| ≤ 100 000 | 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) |
| ***Исходное количество CD4 (× 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) |
| **Примечание:**  ITT - популяция по назначенному лечению (Intent-to-treat population); ФР - фоновый режим; ДИ - доверительный интервал; n - количество субъектов в группе лечения; НО - не определено.  \* Время от начала лечения до потери вирусологического ответа.  ± Основано на нормальном распределении.  § Субъекты достигли вирусологического ответа (две последовательные вирусные нагрузки <50 копий/мл), который сохранялся в течение 48/96 недель.  # Прогнозируемая разница в частоте ответов (95% ДИ) для анализа на 48-й неделе: 1,6% (- 2,2%;5,3%) и для анализа на 96-й неделе: -0,4% (-4,6%;3,8%); оба значения p < 0,0001 (не меньшая эффективность при 12%-м пределе) на основании модели логистической регрессии, включая факторы стратификации и исследование.  † Вирусологическая неудача в объединенном анализе эффективности: включает субъектов, у которых был рикошет (подтвержденная вирусная нагрузка ≥ 50 копий/мл после ответа) или у которых никогда не было подавления (отсутствие подтвержденной вирусной нагрузки < 50 копий/мл, исходно или в результате отсутствия / потери эффективности); например потерян для последующего наблюдения, несоблюдения комплаенса, отозвал согласие. | | | | | | |

На 96-й неделе среднее изменение количества CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем составило +228 × 106 клеток/л в группе рилпивирина и +219 × 106 клеток/л в группе эфавиренза в объединенном анализе исследований ECHO и THRIVE [оценочное лечение разница (95% ДИ): 11,3 (-6,8; 29,4)] [22].

В Таблице 4‑10 предастален результат объединенного анализа резистентности для пациентов с определенной протоколом вирусологической неудачей и парными генотипами (исходный уровень и неудача) на 96-й неделе [22].

Таблица 4‑10. Результат резистентности в зависимости от используемого фонового режима НИОТ (объединенные данные исследований ECHO и THRIVE в анализе резистентности на 96-й неделе) [22].

| **Критерии** | **тенофовир/ эмтрицитабин** | **зидовудин/ ламивудин** | **абакавир/ ламивудин** | **Все\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Лечение рилпивирином*** | | | | |
| Резистентность# к эмтрицитабин/ламивудин, % (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) |
| ***Лечение эфавирензом*** | | | | |
| Резистентность к эмтрицитабин/ламивудин, % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Резистентность к рилпивирину, % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |
| **Примечание:**  \* количество пациентов с вирусологической неудачей и парными генотипами (исходный уровень и неудача) составило 71, 11 и 4 для рилпивирина и 30, 10 и 2 для эфавиренза, для схем тенофовир/эмтрицитабин, зидовудин/ламивудин и абакавир/ламивудин, соответственно;  # резистентность определялась как появление любой мутации, связанной с резистентностью, при неудаче | | | | |

У пациентов, не получавших лечения рилпивирином и у которых развилась резистентность к рилпивирину, обычно наблюдалась перекрестная резистентность к другим одобренным ННИОТ (этравирин, эфавиренз, невирапин) [22].

Исследование TMC278-C204 представляло собой рандомизированное активно-контролируемое исследование фазы IIb с участием взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусное лечение. Исследование включало 2 этапа: первый частично заслепленный этап заключался в определении режима дозирования [слепые дозы (рилпивирина)] до 96 недель, затем следовал период долгосрочного открытого наблюдения. В открытой части исследования все пациенты, первоначально рандомизированные для получения одной из трех доз рилпивирина, получали рилпивирин в дозе 25 мг один раз в день в дополнение к фоновой терапии (данная доза была выбрана для исследования фазы III). Пациенты в контрольной группе получали эфавиренз в дозе 600 мг один раз в день в дополнение к фоновой терапии в обеих частях исследования. Фоновая терапия состоял из 2 выбранных исследователем НИОТ: зидовудин плюс ламивудин или тенофовира дизопроксила фумарат плюс эмтрицитабин [22].

В исследовании TMC278-C204 приняли участие 368 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 5000 копий/мл, а также ранее получавших ≤ 2 недель лечения НИОТ или ингибитором протеазы, но не имевших предшествующего опыта применения ННИОТ. Все участники исследования были проверены на чувствительность к НИОТ и на отсутствие специфических мутаций, связанных с резистентностью к ННИОТ [22].

Через 96 недель доля пациентов с < 50 копий РНК ВИЧ-1/мл, получавших рилпивирин в дозе 25 мг (n=93), по сравнению с пациентами, получавшими эфавиренз (n=89), составила 76% и 71% соответственно. Среднее увеличение числа CD4+ по сравнению с исходным уровнем составило 146 × 106 клеток/л у пациентов, получавших рилпивирин в дозе 25 мг, и 160 × 106 клеток/л у пациентов, получавших эфавиренз [22].

Из тех участников исследования, которые ответили на лечение на 96-й неделе, 74% пациентов, получавших рилпивирин, сохраняли неопределяемую вирусную нагрузку (< 50 копий РНК ВИЧ-1/мл) на 240-й неделе по сравнению с 81% пациентов, получавших эфавиренз. В анализах на 240-й неделе не было выявлено никаких проблем с безопасностью [22].

*ВИЧ-инфицированные педиатрические пациенты, ранее не получавшие лечения (в возрасте от 12 до 18 лет)*

Фармакокинетику, безопасность, переносимость и эффективность рилпивирина в дозе 25 мг 1 раз в сутки в комбинации с выбранным исследователем фоновым режимом терапии, содержащим два НИОТ, оценивали в открытом исследовании II фазы TMC278-C213, в котором приняли участие инфицированные ВИЧ-1 подростки с массой тела не менее 32 кг, ранее не получавшие АРТ. В этот анализ были включены 36 пациентов, которые завершили лечение в течение как минимум 48 недель или прекратили его раньше [22].

Средний возраст 36 испытуемых составил 14,5 лет (от 12 до 17 лет), 55,6% были женского пола, 88,9% негроидной расы и 11,1% азиатов. Медиана исходного уровня РНК ВИЧ-1 в плазме составляла 4,8 log10 копий на мл, а среднее исходное количество CD4+ лимфоцитов - 414 × 106 клеток/л (диапазон: от 25 до 983 × 106 клеток/л) [22].

В Таблице 4‑13 обобщены результаты вирусологических исходов на 48-й и 240-й неделях исследования TMC278-C213. Вследствие вирусологической неудачи из исследования были исключены 6 детей до 48-й недели и 3 – после 48-й недели. Один ребенок выбыл из исследования по причине НЯ на 48-й неделе. Исключений из исследования вследствие НЯ на 240-й неделе анализа зарегистрировано не было [22].

Таблица 4‑11. Вирусологическая эффективность у подростков в исследовании TMC278-C213 – анализ на 48-й и 240-й неделях [22].

| **Вирусологический ответ** | **Неделя 48, n=36** | **Неделя 240, n=32** |
| --- | --- | --- |
| Подтверждено < 50 ВИЧ-1 копий РНК/мл)§ | 72,2% (26/36) | 43,8% (14/32) |
| ≤ 100 000 | 78,6% (22/28) | 48% (12/25) |
| > 100 000 | 50% (4/8) | 28,6% (2/7) |
| ***Отсутствие ответа. Вирусологическая неудача ±*** | | |
| Всего | 22,2% (8/36) | 50% (16/32) |
| ≤ 100 000 | 17,9% (5/28) | 48% (12/25) |
| > 100 000 | 37,5% (3/8) | 57,1% (4/7) |
| Увеличение числа клеток CD4+ (среднее) | 201,2 × 106 клеток/л | 113,6 × 106 клеток/л |
| **Примечание:**  n – количество субъектов в группе лечения;  \* Время от начала лечения до потери вирусологического ответа;  § Субъекты достигли вирусологического ответа (две последовательные вирусные нагрузки <50 копий/мл) и поддерживали его в течение 48-й и 240-й недель;  ± Вирусологическая неудача в анализе эффективности: включает субъектов, которые имели подавленную ВН (подтвержденная вирусная нагрузка ≥ 50 копий/мл после лечения) или которые никогда не имели подавленную ВН (нет подтвержденной вирусной нагрузки < 50 копий/мл, продолжается или прекращается из-за отсутствия или потери эффективности) | | |

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований рилпивирина в одной или нескольких подгруппах детей при лечении инфекции, вызванной ВИЧ-1 [22].

*Беременность*

Рилпивирин в комбинации с фоновой схемой оценивали в клиническом исследовании с участием 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах и в послеродовом периоде. Фармакокинетические данные показывают, что AUC рилпивирина в составе антиретровирусной терапии была приблизительно на 30% ниже во время беременности по сравнению с послеродовым периодом (6–12 недель). Вирусологический ответ в целом сохранялся на протяжении всего исследования: из 12 субъектов, завершивших исследование, у 10 отмечалось подавление ВН в конце исследования; у других 2 субъектов увеличение вирусной нагрузки наблюдалось только после родов (по крайней мере, у 1 субъекта из-за подозрения на субоптимальное соблюдение режима лечения). У всех 10 младенцев, рожденных от матерей, завершивших исследование и у которых был известен ВИЧ-статус, передачи инфекции от матери к ребенку не произошло. Рилпивирин хорошо переносился во время беременности и в послеродовой период. Не было новых данных о безопасности по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирина у взрослых, инфицированных ВИЧ-1 [22].

### Клиническая безопасность

В общей сложности 1368 пациентов получали рилпивирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725)). В объединенный анализ вошло в общей сложности 686 пациентов, получавших рилпивирин (25 мг/сут). Группа активного контроля получала эфавиренз 600 мг/сут. Средняя продолжительность воздействия для пациентов в группе рилпивирина и группе эфавиренза составила 104,3 и 104,1 недели соответственно. Анализ безопасности рилпивирина (показано в ключевых исследованиях TMC278-C209 и TMC278-C215) показал, что очень часто (≥ 1/10) встречаются такие нежелательные явления как бессонница; повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак); головокружения, головная боль; тошнота, повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности трансаминаз. Встречаются часто (≥1/100 – <1/10): лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения; снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натощак); необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение; сонливость; боль в области живота, превышение активности липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту; повышение содержания билирубина в крови; сыпь и усталость. Нечасто встречается (от ≥ 1/1000 до < 1/100) синдром восстановления иммунитета. В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления отмечались у 1,0% пациентов. Долгосрочные данные по безопасности были получены в результате продолжительного периода исследования II фазы C204. Доля пациентов, сообщивших как минимум об одном СНЯ, составила 6,6% в объединенной группе рилпивирина по сравнению с 8,1% в контрольной группе. В целом в долгосрочном анализе безопасности частота СНЯ между группой рилпивирина и контрольной группой была сопоставима (15,8% против 16,9% соответственно) и соответствовала профилю безопасности, основанному на первых 48 неделях лечения из исследований С204, С209 и С215.

Оценка безопасности, основанная на анализе 48-недельного одногруппового открытого исследования II фазы TMC278-C213 (NCT00799864), в котором приняли участие 36 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, в возрасте от 12 до 18 лет. Средняя продолжительность воздействия составила 63,5 недели. Пациентов, прекративших лечение из-за НР, не было. Нежелательные реакции были зарегистрированы у девятнадцати детей (52,8%). Большинство НЯ были 1 или 2 степени. Наиболее распространенные нежелательные реакции, описанные как минимум у 2 субъектов (независимо от тяжести), включали головную боль (19,4%), депрессию (19,4%), сонливость (13,9%), тошноту (11,1%), головокружение (8,3%), боль в животе (8,3%), рвоту (5,6%) и сыпь (5,6%). Наблюдаемые лабораторные отклонения были сопоставимы с таковыми у взрослых.

#### Группоспецифические эффекты

К группе ННИОТ относят EFV (эфавиренз), ETR (этравирин), NVP (невирапин), DOR (доравирин), RPV (рилпивирин) и ESV (элсульфавирин) [32-35]. В отличие от НИОТ, ННИОТ оказывают прямое ингибирующее действие на активность RT за счет связывания с аллостерическим участком фермента и являются более мощными антиретровирусными средствами, применяемыми для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Несмотря на химические структурные отличия, им присущ единый механизм действия. В отличие от НИОТ они не фосфорилируются внутри клетки. ННИОТ блокируют активность RT за счет связывания с р66-субъединицей гидрофобной зоны, прилежащей к активному центру фермента, нарушают его конформацию и уменьшают ферментативную активность. Все ННИОТ, за исключением этравирина, способны проявлять гепатотоксичность [27,28,36].

Для эфавиренза характерно повышение активности трансаминаз, способность вызывать психоневрологические НЯ (наиболее часто регистрируют развитие депрессии, когнитивных нарушений и нарушений сна), включая суицидальные мысли. Невирапин может приводить к развитию у ВИЧ-инфицированных лиц (чаще у пациенток) тяжелых повреждений печени, включая гепатонекроз. Кроме того, для невирапина характерны тошнота, рвота, сонливость, диарея, боли в животе, лихорадка, утомляемость, головная боль, миалгия, рабдомиолиз, артралгия, гранулоцитопения, аллергические проявления, эозинофилия, синдрома Стивенса-Джонсона, лимфоаденопатия [32,34].

К препаратам второго поколения ННИОТ относятся этравирин, доравирин, рилпивирин и элсульфавирин. Как рилпивирина для, так и для этравирина, характерно меньшее негативное влияние на центральную нервную систему (ЦНС). Для доравирина и элсульфавирина характерно частое развитие нарушений со стороны психики (необычные сновидения, бессонница, кошмары, депрессия (в т.ч. депрессивное настроение, большой депрессивный эпизод, стойкое депрессивное расстройство), нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость), желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль в животе), а также возникновение сыпи (в т.ч. макулезной, эритематозной генерализованной, макуло-папулезной, папулезной сыпи, крапивницы) [32,34].

#### Препарат-специфичные эффекты

Потенциальные проблемы безопасности, рассмотренные в программе разработки рилпивирина, которые повлияли на дизайн клинических исследований, были основаны на проблемах, вытекающих из результатов доклинических токсикологических исследований и потенциальных проблемах, которые основаны на механизме действия рилпивирина.

В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна НР. Наиболее частыми нежелательными явлениям (НЯ; частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления отмечались у 1,0% пациентов [20-22].

Следующие нежелательные явления зарегистрированы в рамках клинических исследований [20]:

• Кожные реакции и реакции гиперчувствительности;

• Гепатотоксичность;

• Депрессивные расстройства.

**Кожа / кожные покровы и реакции гиперчувствительности**

В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности, в том числе случаи лекарственно-индуцированной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS; *drug rush with eosinophilia and systemic symptoms*) при применении схем, содержащих рилпивирин. Сыпь, связанная с применением рилпивирина, по крайней мере 2 степени тяжести была зарегистрирована у 3% пациентов. Данное НЯ 4 степени описано не было. Преимущественно сыпь имела 1 или 2 степени тяжести и возникали в первые четыре-шесть недель терапии. Необходимо контролировать развитие реакций гиперчувствительности, включая мониторинг лабораторных параметров, и в случае возникновении таковых применять симптоматическую [20].

**Гепатотоксичность**

Сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени у пациентов, получавших лечение по схеме, содержащей рилпивирин. Пациенты с сопутствующей вирусной инфекцией гепатита В или С или выраженным повышением уровня трансаминаз до лечения могут подвержены повышенному риску эскалации уровня трансаминаз при применении рилпивирина. Сообщалось о нескольких случаях гепатотоксичности у взрослых пациентов, получавших лечение по схеме, содержащей рилпивирин, у которых ранее не было заболевания печени или других идентифицируемых факторов риска. Соответствующие лабораторные исследования перед началом терапии и мониторинг гепатотоксичности во время терапии препаратом рилпивирин рекомендуются пациентам с сопутствующими заболеваниями печени, такими как вирусные гепатиты В или С, или пациентам с выраженным повышением уровня трансаминаз до начала лечения. Мониторинг печеночных ферментов также следует проводить у пациентов без ранее существовавшей печеночной дисфункции или других факторов риска [20].

**Депрессивные расстройства**

При применении рилпивирина сообщалось о развитии депрессивных расстройств (подавленное настроение, депрессия, дисфория, большая депрессия, измененное настроение, негативные мысли, попытка самоубийства, суицидальные мысли). Пациенты с тяжелыми депрессивными симптомами должны немедленно обратиться к врачу, чтобы оценить связь симптомов с терапией рилпивирином и оценить риски продолжения терапии.

Во время исследований III фазы в течение 96 недель наблюдения у взрослых пациентов (n = 1368) частота депрессивных расстройств (независимо от причинно-следственной связи и тяжести) составила соответственно 9% и 8% при включении в АРТ рилпивирина (n = 686) или эфавиренза (n = 682). Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. Частота депрессивных расстройств 3 и 4 степени (независимо от причинно-следственной связи) составила 1% как для рилпивирина, так и для эфавиренза. Суицидальные мысли были зарегистрированы у 4 субъектов в каждой группе, в то время как попытки самоубийства были зарегистрированы у 2 субъектов в группе рилпивирина [20].

Во время исследования II фазы у детей в возрасте от 12 до 18 лет (n = 36), получавших рилпивирин в течение 48 недель, частота депрессивных расстройств (независимо от причинно-следственной связи и тяжести) составила 19,4% (7/36). Большинство явлений были легкой или средней степени тяжести. Частота депрессивных расстройств 3 и 4 степени (независимо от причинно-следственной связи) составила 5,6% (2/36). Ни один из испытуемых не прекратил участие из-за депрессивных расстройств. Суицидальные мысли и попытки самоубийства были зарегистрированы у одного ребенка [20].

**Перераспределение жира**

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, наблюдалось перераспределение/накопление жира в организме, включая центральное ожирение, увеличение дорсоцервикального жира (горб буйвола), периферическое истощение, истощение лица, увеличение молочных желез и «кушингоидные ожирение». Механизм и долгосрочные последствия этих событий в настоящее время неизвестны. Причинно-следственная связь не установлена [20].

**Синдром восстановления иммунитета**

Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включающую рилпивирин. У ВИЧ-инфицированные пациентов с тяжелой формой иммунодефицита, только начинающих принимать АРВП, на фоне восстановления работы иммунной системы может развиться воспалительный ответ на наличие оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно. В начальной фазе АРТ может развиться воспалительная реакция на вялотекущие или резидуальные оппортунистические инфекции (такие как инфекция *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения. Сообщалось также, что аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) возникают на фоне восстановления иммунитета [20-22].

**Субъекты, коинфицированные вирусом гепатита В и/или гепатита С**

У пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В или С, получавших рилпивирин, частота эскалации активности печеночных ферментов была выше, чем у субъектов только с ВИЧ-инфекцией. Аналогичные результаты были характерны для пациентов, получавших эфавиренз. Фармакокинетическая экспозиция рилпивирина у пациентов с коинфекцией была сравнима с таковой у пациентов без коинфекции [20-22].

**Кардиогенные эффекты**

Влияние рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг/сут на интервал QTcF было изучено в рандомизированном контролируемом перекрестно клиническом исследовании с участием 60 здоровых взрослых добровольцев. Эффекты рилпивирина сравнивали со значениями, полученными на фоне применение плацебо и активного контроля (моксифлоксацин 400 мг/сут). Было показано, что рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на интервал QTc. При изучении рилпивирина в дозах, превышающих терапевтические (75 мг/сут. И 300 мг/сут.), у здоровых взрослых добровольцев максимальные средние временные (95% верхняя доверительная граница) различия интервала QTcF по сравнению с плацебо после коррекции исходного уровня составили 10,7 (15,3) и 23,3. (28,4) мс соответственно [22].

**Безопасность в педиатрической популяции**

Оценка безопасности, основанная на анализе 48-недельного одногруппового открытого исследования II фазы TMC278-C213 (NCT00799864), в котором приняли участие 36 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 32 кг, продемонстрировала сопоставимый профиль безопасности рилпивирина с популяцией взрослых пациентов. В цитируемом исследовании дети получали рилпивирин в дозе 25 мг/сут. В комбинации с другими антиретровирусными агентами. Средняя продолжительность воздействия составила 63,5 недели. Пациентов, прекративших лечение из-за НР, не было [17,20-22,37].

Нежелательные реакции были зарегистрированы у девятнадцати детей (52,8%). Большинство НЯ были 1 или 2 степени. Наиболее распространенные нежелательные реакции, описанные как минимум у 2 субъектов (независимо от тяжести), включали головную боль (19,4%), депрессию (19,4%), сонливость (13,9%), тошноту (11,1%), головокружение (8,3%), боль в животе (8,3%), рвоту (5,6%) и сыпь (5,6%). Наблюдаемые лабораторные отклонения были сопоставимы с таковыми у взрослых [17,20-22,37].

***Функция надпочечников в педиатрической популяции***

В клиническом исследовании TMC278 C213 на 48-й неделе было описано увеличение уровня кортизола на 1,59 (0,24, 2,93) мкг/дл относительно исходных значений. У 6/30 (20%) субъектов с нормальными значениями кортизола после стимуляции АКТГ (250 мкг) на исходном уровне во время исследования регистрировалось значительное увеличение кортизола (пиковый уровень кортизола <18,1 мкг/дл). У трех из этих субъектов на 48-й неделе были обнаружены отклонения от нормы в тесте на стимуляцию 250 мкг АКТГ. В целом не было серьезных нежелательных явлений, летальных исходов или прекращения лечения, которые можно было бы явно отнести на счет надпочечниковой недостаточности [17,20,21,37].

#### Степень воздействия на пациентов

Оценка безопасности рилпивирина основана на объединенных результатах контролируемых исследований III фазы: TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725) [3-5,7]. В анализ были включены данные 1368 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусное лечение. Рилпивирин (25 мг/сут) получали 686 пациентов. Анализ параметров безопасности проводили на 96-й неделе. Группа активного контроля получала эфавиренз 600 мг/сут. Средняя продолжительность воздействия для пациентов в группе рилпивирина и группе эфавиренза составила 104,3 и 104,1 недели соответственно [3-5,7,20].

#### 4.2.2.4. Нежелательные явления

##### 4.2.2.4.1. Нежелательные явления в клинических исследованиях

Долгосрочные данные по безопасности были получены в результате продолжительного периода исследования II фазы C204 [2]. Доля пациентов, сообщивших как минимум об одном СНЯ, составила 6,6% в объединенной группе рилпивирина по сравнению с 8,1% в контрольной группе. В целом в долгосрочном анализе безопасности частота СНЯ между группой рилпивирина и контрольной группой была сопоставима (15,8% против 16,9% соответственно) и соответствовала профилю безопасности, основанному на первых 48 неделях лечения из исследований С204, С209 и С215 [2-4].

Наиболее распространенные НЯ, связанные с лечением рилпивирином в зависимости от дозы, включали сыпь и удлинение интервала QT. Результаты теста стимуляции АКТГ в исследованиях фазы II/III предполагают возможность угнетения надпочечников на 48-й неделе [2-4]. Согласно объединенным данным базовых клинических исследований III фазы (ECHO и THRIVE), на момент анализа на неделе 48 кумулятивная частота в группах рилпивирина по сравнению с эфавирензом любых связанных с лечением НЯ 2-4 степени и прекращения лечения из-за НЯ составляла 16% против 31% (р < 0,0001) и 3% против 8% (р = 0,0005) соответственно. Частота нейропсихиатрических НЯ, связанных с лечением, составила 27% против 48% соответственно (р <0,0001). Частота неврологических НЯ, связанных с лечением и представляющих особый интерес, составила 17% против 38% (р <0,0001), а частота психических НЯ, связанных с лечением и представляющих интерес, составила 15% против 23% (р = 0,0002). Головокружение и ненормальные сновидения / кошмары возникали значительно реже при приеме рилпивирина по сравнению с эфавирензм (р < 0,01). В обеих группах пациенты с предшествующим психоневрологическим анамнезом, как правило, сообщали о большем количестве нейропсихиатрических НЯ, но их частота оставалась ниже для рилпивирина, чем для эфавиренза. Таким образом, рилпивирин ассоциировался с меньшим количеством представляющих интерес неврологических и психических НЯ, чем эфавиренз, в течение 48 недель у ранее не получавших лечения ВИЧ-1-инфицированных взрослых [38]. Частота нежелательных явлений со стороны печени была низкой, составив 5,5% при включении в АРТ рилпивирина и 6,6% на фоне применения эфавиренза. Частота данной категории НЯ была выше у пациентов с коинфекцией вирусами гепатитов В и С, чем у пациентов без коинфекции (26,7% по сравнению с 4,1% соответственно) [5].

Анализ резистентности показал, что профиль лекарственной устойчивости к рилпивирину более неблагоприятный, чем таковой у эфавиренза. У пациентов, принимавших рилпивирин, медиана времени до вирусологической неудачи была короче, чем у пациентов, принимавших эфавиренз. Примерно в два раза чаще у пациентов, принимавших рилпивирин, развивалась вирусологическая неудача по сравнению с пациентами, принимавшими эфавиренз [2-4].

Среди пациентов с вирусологической неудачей, получавших рилпивирин, примерно в два раза чаще развивались возникающие при лечении мутации резистентности к НИОТ по сравнению с пациентами в группе вирусологической неудачи, получавших эфавиренз. Кроме того, среди случаев вирусологической неудачи при включении в АРТ рилпивирина у 87,1% и 90,3% развилась перекрестная устойчивость к эфавирензу и этравиру соответственно. Среди пациентов контрольной группы, получавших эфавиренз, не было зарегистрировано случаев перекрестной устойчивости к рилпивирину и этравируну. Частота резистентности к 3TC/FTC, используемому в фоновой схеме, также была примерно в два раза выше среди пациентов, получавших рилпивирин, по сравнению с контрольной группой терапии (эфавиренз) [2-4].

Небольшой объем данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии мальформирующей или фето/неонатальной токсичности рилпивирина. Во время беременности наблюдалось снижение экспозиции препарата, поэтому необходимо тщательно контролировать вирусную нагрузку [22].

#### 4.2.2.5. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

Всего было зарегистрировано пять летальных исходов у пациентов, получавших рилпивирин. Среди них четыре в исследовании фазы II C204 и один в исследовании фазы III C215 [1,2,4]. Летальных исходов или отказа от терапии вследствие надпочечниковой недостаточности описано не было [3-5,7,20].

#### 4.2.2.6. Лабораторные отклонения

Клинические лабораторные отклонения (3-4 степени), расцениваемые как нежелательные реакции, включали повышение уровня амилазы поджелудочной железы (3,8%), повышение уровня АСТ (2,3%), повышение уровня АЛТ (1,6%), повышение уровня холестерина ЛПНП (липопротеиды низкой плотности; натощак, 1,5%), снижение количества лейкоцитов (1,2%), повышение липазы (0,9%), повышение билирубина (0,7%), повышение триглицеридов (натощак, 0,6%), снижение гемоглобина (0,1%), снижение количества тромбоцитов (0,1%) и повышение общего холестерина (натощак, 0,1%) [22].

Отклонения результатов лабораторных анализов, зарегистрированные в ходе объединенного анализа безопасности контролируемых исследований III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725), представлены в Таблице 4-14 [3-5,7,20].

Таблица 4-12. Отдельные изменения лабораторных параметров (уровни 1–4), наблюдаемые у взрослых субъектов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусное лечение (анализ на 96-й неделе) [20].

| **Лабораторный параметр** | **Токсичность / диапазон** | **TMC278-C209 и TMC278-C215** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **RPV + ФТ, n=686** | **EFV + ФТ, n=682** |
| **Повышенный креатинин** | | | |
| 1 степень | ≥ 1,1–≤ 1,3 x ВГН | 6% | 1% |
| 2 степень | > 1,3–≤ 1,8 x ВГН | 1% | 1% |
| 3 степень | > 1,8–≤ 3,4 x ВГН | <1% | 0 |
| 4 степень | > 3,4 x ВГН | 0 | <1% |
| **Повышенный АСТ** | | | |
| 1 степень | ≥ 1,25–≤ 2,5 x ВГН | 16% | 19% |
| 2 степень | > 2,5–≤ 5,0 x ВГН | 4% | 7% |
| 3 степень | > 5,0-≤ 10,0 x ВГН | 2% | 2% |
| 4 степень | > 10,0 x ВГН | 1% | 1% |
| **Повышенный АЛТ** | | | |
| 1 степень | ≥ 1,25–≤ 2,5 x ВГН | 18% | 20% |
| 2 степень | > 2,5–≤ 5,0 x ВГН | 5% | 7% |
| 3 степень | > 5,0-≤ 10,0 x ВГН | 1% | 2% |
| 4 степень | > 10,0 x ВГН | 1% | 1% |
| **Повышенный общий билирубин** | | | |
| 1 степень | ≥ 1,1–≤ 1,5 x ВГН | 5% | <1% |
| 2 степень | > 1,5–≤ 2,5 x ВГН | 3% | 1% |
| 3 степень | > 2,5–≤ 5,0 x ВГН | 1% | <1% |
| 4 степень | > 5,0 x ВГН | 0 | 0 |
| **Повышение общего холестерина (натощак)** | | | |
| 1 степень | 5,18-6,19 ммоль/л  200-239 мг/дл | 17% | 31% |
| 2 степень | 6,20-7,77 ммоль/л  240-300 мг/дл | 7% | 19% |
| 3 степень | > 7,77 ммоль/л  > 300 мг/дл | <1% | 3% |
| **Повышенный холестерин ЛПНП (натощак)** | | | |
| 1 степень | 3,37-4,12 ммоль/л  130-159 мг/дл | 14% | 26% |
| 2 степень | 4,13-4,90 ммоль/л  160-190 мг/дл | 5% | 13% |
| 3 степень | ≥ 4,91 ммоль/л  ≥ 191 мг/дл | 1% | 5% |
| **Повышение триглицеридов (натощак)** | | | |
| 2 степень | 5,65-8,48 ммоль/л  500-750 мг/дл | 2% | 2% |
| 3 степень | 8,49-13,56 ммоль/л  751-1200 мг/дл | 1% | 3% |
| 4 степень | > 13,56 ммоль/л  > 1200 мг/дл | 0 | 1% |
| **Примечание:**  ФТ – фоновая терапия; ВГН – верхний предел нормы; n – количество субъектов в группе лечения. Процент рассчитан в зависимости от количества всех субъектов; RPV – рилпивирин; EFV - эфавиренз | | | |

**Функция надпочечников**

В объединенных исследованиях III фазы на 96-й неделе общее среднее изменение базального уровня кортизола по сравнению с исходными значениями составило -0,69 (-1,12, 0,27) мкг/дл при включении в АРТ рилпивирина и -0,02 (-0,48, 0,44) мкг/дл. в группе эфавиренза [3-5,7,20].

У пациентов с исходно нормальными значениями теста стимуляции АКТГ (250 мкг) клинически значимое увеличение уровня кортизола (пиковый уровень <18,1 мкг/дл) было зарегистрировано у 43/588 (7,3%) субъектов, получавших в составе АРТ рилпивирин, и у 18/561 (3,2%) в группе эфавиренза. Отклонения от нормы теста стимуляции АКТГ на 96-й неделе отмечались у четырнадцати пациентов в группе рилпивирина и у девяти пациентов в группе эфавиренза. Летальных исходов или отказа от терапии вследствие надпочечниковой недостаточности описано не было [3-5,7,20].

**Сывороточный креатинин**

В объединенных исследованиях III фазы в течение 96 недель лечения препаратом рилпивирин наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Преимущественно эскалация показателя происходила в течение первых четырех недель лечения. Среднее изменение через 96 недель лечения составило 0,1 мг/дл (диапазон: от -0,3 мг/дл до 0,6 мг/дл). У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови, аналогичное таковому у пациентов с нормальной функцией почек. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Ни один субъект не прекратил лечение из-за повышения уровня креатинина в сыворотке. Повышение уровня креатинина в сыворотке происходило независимо от фоновой схемы лечения [3-5,7,20].

**Сывороточные липиды**

Изменения общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП (липопротеиды высокой плотности) и триглицеридов по сравнению с исходным уровнем представлены в Таблице 4‑15 [3-5,7,20].

Таблица 4‑13. Значения липидов, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем\* [20].

| **Значение (95%ДИ)** | **Объединенные данные анализа TMC278-C209 и TMC278-C215 фазы III** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **RPV + ФТ** | | | **EFV + ФТ** | | |
| **n** | **Базальные значения (мг/дл)** | **96 недель (мг/дл)** | **n** | **Базальные значения (мг/дл)** | **96 недель (мг/дл)** |
| Общий холестерин (натощак) | 546 | 161 | 166 | 507 | 160 | 187 |
| ЛПВП-холестерин (натощак) | 545 | 41 | 46 | 505 | 40 | 51 |
| Холестерин ЛПНП (натощак) | 543 | 96 | 98 | 503 | 95 | 109 |
| Триглицериды (натощак) | 546 | 122 | 116 | 507 | 130 | 141 |
| **Примечание:**  n - количество субъектов в группе лечения; ФТ – фоновая терапия: \* за исключением субъектов, получавших гиполипидемические препараты в период лечения; RPV – рилпивирин; EFV - эфавиренз | | | | | | |

#### 4.2.2.7. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Согласно анализу безопасности объединенных контролируемых исследований III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725), с участием 1368 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусное лечение, большинство нежелательных реакций были зарегистрированы в первые 48 недель лечения. Независимо от степени тяжести, доли субъектов, прекративших лечение рилпивирином или эфавирензом вследствие развившихся НР, составила 2% и 4% соответственно. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приведшими к прекращению лечения, были психические расстройства: 10 (1%) пациентов в группе рилпивирина и 11 (2%) пациентов в группе эфавиренза. Кожные реакции (сыпь) стали причиной исключения из исследования одного пациента (0,1%) в группе рилпивирина и у 10 (1,5%) пациентов в группе эфавиренза [3-5,70,20].

Частота прекращения лечения рилпивирином или эфавирензом из-за депрессивных расстройств составила 1% в каждой группе [20].

### Пострегистрационный опыт применения

Нежелательные реакции по крайней мере средней степени тяжести (≥ степени 2), о которых сообщалось не менее чем у 2% взрослых пациентов, представлены в Таблице 4‑16 [20].

Таблица 4‑14. Отдельные нежелательные реакции (степени 2–4), возникающие как минимум у 2 % ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусного лечения (анализ на 96-й неделе) [20].

| **SOC, % (System Organ Class), предпочтительный термин** | **TMC278-C209 и TMC278-C215** | |
| --- | --- | --- |
| **RPV + ФТ, n=686** | **EFV + ФТ, n=682** |
| *НЯ, связанные с желудочно-кишечным трактом* | | |
| Боль в животе | 2% | 2% |
| Тошнота | 1% | 3% |
| Рвота | 1% | 2% |
| *Общие расстройства и реакции в месте введения* | | |
| Усталость | 2% | 2% |
| *Заболевания нервной системы* | | |
| Головная боль | 3% | 4% |
| Головокружение | 1% | 7% |
| *Психические расстройства* | | |
| Депрессивные расстройства† | 5% | 4% |
| Бессонница | 3% | 4% |
| Ненормальные сны | 2% | 4% |
| *Заболевания кожи и подкожных тканей* | | |
| Сыпь | 3% | 11% |
| **Примечание:**  n = общее количество субъектов в группе лечения; ФТ – фоновая терапия;  \* Интенсивность определяется следующим образом: умеренная (выраженный дискомфорт, ограничивающий обычную деятельность); тяжелая (невозможность работать или заниматься обычной деятельностью).  † Включает побочные реакции на лекарства, о которых сообщалось как депрессивное настроение, депрессия, дисфория, большая депрессия, изменение настроения, негативные мысли, попытка самоубийства, суицидальные мысли. | | |

Преобладающими НЯ были нарушения со стороны почек и мочеполовой системы (нефротический синдром) и нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности, включая DRESS) [20]. Новых проблем безопасности в период 48 и 96 недель исследований III фазы TMC278-C209 и TMC278-C215 [3,4] у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов зарегистрировано не было. Характер НЯ/СНЯ, описанных в исследовании фазы 2b TMC278-C204 (240 недель) [2], был аналогичен таковым в исследованиях III фазы в течение 96 недель [20].

**Менее распространенные нежелательные реакции на лекарства**

Нежелательные реакции по крайней мере средней степени тяжести (≥ степени 2), возникающие менее чем у 2% пациентов, ранее не получавших АРТ, перечислены ниже по классам систем и органов. Некоторые нежелательные явления были включены из-за оценки исследователем потенциальной причинно-следственной связи и считались серьезными или о них сообщалось более чем у 1 субъекта, получавшего рилпивирин [20,21]:

* Желудочно-кишечные расстройства: диарея, дискомфорт в животе;
* Гепатобилиарные расстройства: холецистит, желчнокаменная болезнь;
* Нарушения обмена веществ и питания: снижение аппетита;
* Расстройства нервной системы: сонливость;
* Психические расстройства: нарушения сна, тревожность;
* Заболевания почек и мочевыводящих путей: мембранозный гломерулонефрит, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, нефролитиаз;
* Лабораторные отклонения у пациентов, ранее не получавших лечения.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось у взрослых пациентов, получавших рилпивирин, систематизированы относительно каждой из систем органов (SOC) в зависимости от частоты встречаемости и представлены в Таблице 4‑17. Частота определяется как очень частая (≥ 1/10), частая (от ≥ 1/100 до < 1/10) и нечастая (от ≥ 1/1000 до < 1/100) [20,21].

Таблица 4‑15. Частота нежелательных явлений рилпивирина при пострегистрационном наблюдении (терапия с фоновым режимом) [21,22].

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** |
| --- | --- |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | |
| Лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения | Часто |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы*** | |
| Синдром восстановления иммунитета | Нечасто |
| ***Нарушения метаболизма и питания*** | |
| Повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак) | Очень часто |
| Снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натощак) | Часто |
| ***Психические нарушения*** | |
| Бессонница | Очень часто |
| Необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение | Часто |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | |
| Головокружения, головная боль | Очень часто |
| Сонливость | Часто |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | |
| Тошнота, повышение активности панкреатической амилазы | Очень часто |
| Боль в области живота, превышение активности липазы, рвота, дискомфорт в области живота, сухость во рту | Часто |
| ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** | |
| Повышение активности трансаминаз | Очень часто |
| Повышение содержания билирубина в крови | Часто |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | |
| Сыпь | Часто |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | |
| Усталость | Часто |

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Rilpivirine [Интернет]. [цитируется по 22 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rilpivirine-120327.pdf

2. Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. A Phase IIb Randomized, Partially Blinded, Dose-Finding Trial of TMC278 in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Subjects [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2014 июн [цитируется по 19 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT00110305. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110305

3. Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of TMC278 25 mg q.d. Versus Efavirenz 600mg q.d. in Combination With a Fixed Background Regimen Consisting of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Antiretroviral-naive HIV-1 Infected Subjects. [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2016 мар [цитируется по 19 октябрь 2022 г.]. Report No.: study/NCT00540449. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00540449

4. Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of TMC278 25mg q.d. Versus Efavirenz 600mg q.d. in Combination With a Background Regimen Containing 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiretroviral-naive HIV-1 Infected Subjects. [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2016 мар [цитируется по 19 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT00543725. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543725

5. Nelson M, Amaya G, Clumeck N, Arns da Cunha C, Jayaweera D, Junod P, и др. Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials. J Antimicrob Chemother. август 2012 г.;67(8):2020–8.

6. Cohen C, Molina J, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, и др. Pooled week 48 safety and efficacy results from the ECHO and THRIVE phase III trials comparing TMC278 vs EFV in treatment-naïve, HIV-1-infected patients. J Int AIDS Soc. 8 ноябрь 2010 г.;13(Suppl 4):O48.

7. Rimsky L, Eygen VV, Hoogstoel A et al. 96-Week resistance analyses of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected adults from the ECHO and THRIVE Phase III trials. Antivir Ther [Интернет]. 2013 г. [цитируется по 20 октябрь 2022 г.];18(8). Доступно на: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714781/?dopt=Abstract

8. Home - ClinicalTrials.gov [Интернет]. [цитируется по 25 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

9. PubChem. Rilpivirine hydrochloride [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11711114

10. Tibotec, Inc. A Phase I, Open-label Trial to Explore the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 25 mg Once Daily Following a 2-week Period Receiving Efavirenz, in Healthy Male and Female Subjects [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2013 сен [цитируется по 23 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT01268839. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01268839

11. Aptorum International Limited. A Phase 1, Open-label, Randomized, 3-period, 3-sequence, Single-dose Crossover Bioavailability and Food Effect Study of SACT-1 (Rilpivirine Suspension) and Edurant® Tablets in Healthy Adult Volunteers [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2022 май [цитируется по 6 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT05358756. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05358756

12. TMC278-TiDP38-C145: A Bioavailability Study in Healthy Adult Volunteers to Evaluate 3 Pediatric Formulations of TMC278 (a Solution, a Suspension, and Granules) Compared to an Adult Tablet Formulation - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Интернет]. [цитируется по 25 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00812292

13. Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. A Phase I, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Placebo Controlled and Active Controlled Trial to Evaluate the Effect of TMC278 25 mg Daily at Steady-state and the Effect of Efavirenz (EFV) 600 mg Daily at Steady-state on the QT/QTc Interval, in 2 Randomized Panels of Healthy Volunteers [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2011 июн [цитируется по 23 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT00744809. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744809

14. Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 in Subjects With Mildly or Moderately Impaired Hepatic Function [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2010 апр [цитируется по 23 октябрь 2022 г.]. Report No.: study/NCT00736905. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00736905

15. St Stephens Aids Trust. A Pharmacokinetic Evaluation of the Exposure and Distribution of TMC278LA for Use as Pre-exposure Prophylaxis, in Plasma and Genital Tract / Rectal Compartments, Following a Single Intramuscular Dose at Different Doses in HIV-negative Healthy Volunteers. [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2017 июн [цитируется по 23 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT01275443. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275443

16. Janssen R&D Ireland. A Phase I, Open Label, Randomized, Crossover Trial in Healthy Subjects to Investigate the Effect of Steady-state TMC278 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Digoxin [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2013 мар [цитируется по 23 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT01519128. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519128

17. Janssen Sciences Ireland UC. A Phase II, Open Label, Single Arm Trial to Evaluate the Pharmacokinetics,Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of Rilpivirine (TMC278) in Antiretroviral Naive HIV-1 Infected Adolescents and Children Aged >= 6 to <18 Years [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2022 авг [цитируется по 19 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT00799864. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799864

18. A Randomized Controlled Trial Comparing Efavirenz With Rilpivirine on Changes in Endothelial Function, Inflammatory Markers, and Oxidative Stress in HIV-uninfected Healthy Volunteers [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2015 июл [цитируется по 24 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT01585038. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585038

19. Gupta SK, Slaven JE, Kamendulis LM, Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother. октябрь 2015 г.;70(10):2889–93.

20. Highlights of prescribing infjrmation. EDURANT® [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2018/202022s011lbl.pdf

21. ИМПП РФ, Эдюрант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2019/2/28/1428676/%D0%9B%D0%9F-001769[2018]\_0.pdf

22. EDURANT 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. [Интернет]. [цитируется по 9 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information\_en.pdf

23. Dickinson L, Yapa HM, Jackson A, Moyle G, Else L, Amara A, и др. Plasma Tenofovir, Emtricitabine, and Rilpivirine and Intracellular Tenofovir Diphosphate and Emtricitabine Triphosphate Pharmacokinetics following Drug Intake Cessation. Antimicrob Agents Chemother. октябрь 2015 г.;59(10):6080–6.

24. Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, и др. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. Antimicrob Agents Chemother. ноябрь 2013 г.;57(11):5472–7.

25. Lade JM, Avery LB, Bumpus NN. Human biotransformation of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine and a cross-species metabolism comparison. Antimicrob Agents Chemother. октябрь 2013 г.;57(10):5067–79.

26. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, и др. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 июль 2016 г.;72(3):289–96.

27. Xavier Ruiz F, Arnold E. Evolving understanding of HIV-1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance. Curr Opin Struct Biol. апрель 2020 г.;61:113–23.

28. Giacobbi NS, Sluis-Cremer N. In Vitro Cross-Resistance Profiles of Rilpivirine, Dapivirine, and MIV-150, Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Microbicides in Clinical Development for the Prevention of HIV-1 Infection. Antimicrob Agents Chemother. июль 2017 г.;61(7):e00277-17.

29. Díaz-Delfín J, Domingo P, Mateo MG, Gutierrez MDM, Domingo JC, Giralt M, и др. Effects of rilpivirine on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. Antimicrob Agents Chemother. июнь 2012 г.;56(6):3369–75.

30. Islam S, Teo T, Kumarasiri M, Slater M, Martin JH, Wang S, и др. Combined In Silico and In Vitro Evidence Supporting an Aurora A Kinase Inhibitory Role of the Anti-Viral Drug Rilpivirine and an Anti-Proliferative Influence on Cancer Cells. Pharm Basel Switz. 25 сентябрь 2022 г.;15(10):1186.

31. Fuad A, Estari M, Rakesh D, Shravan V. Rilpivirine inhibits SARS-CoV-2 protein targets: A potential multi-target drug. J Infect Public Health [Интернет]. октябрь 2021 г. [цитируется по 2 ноябрь 2022 г.];14(10). Доступно на: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326009/

32. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых 2020 — Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/

33. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у детей — Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-detej/

34. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 - consultation version [Интернет]. [цитируется по 10 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.bhiva.org/treatment-guidelines-consultation

35. WHO publishes new Consolidated HIV guidelines for prevention, treatment, service delivery & monitoring [Интернет]. [цитируется по 4 ноябрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.who.int/news/item/16-07-2021-who-publishes-new-consolidated-hiv-guidelines-for-prevention-treatment-service-delivery-monitoring

36. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infect Dis Rep. 6 июнь 2013 г.;5(Suppl 1):e6.

37. Lombaard J, Ssali F, Thanyawee P, Fourie J, Vanveggel S, Linthicum C, и др. Phase 2 Open-Label Study of Long-Term Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of Rilpivirine in Antiretroviral-Naive Adolescents Living with HIV-1. Antimicrob Agents Chemother. 15 февраль 2022 г.;66(2):e0091621.

38. Mills AM, Antinori A, Clotet B, Fourie J, Herrera G, Hicks C, и др. Neurological and psychiatric tolerability of rilpivirine (TMC278) vs. efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 48 weeks. HIV Med. август 2013 г.;14(7):391–400.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рилпивирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату рилпивирина Эдюрант® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RLP, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата рилпивирина. Поскольку лекарственный препарат DT-RLP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований рилпивирина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Рилпивирин – ННИОТ, который проявляет высокую противовирусную активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа остро инфицированных линий Т-клеток и ограниченную активность в отношении ВИЧ-2. Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы M (подтипы A, B, C, D, F, G, H) со значениями EC50 в диапазоне от 0,07 до 1,01 нМ (от 0,03 до 0,37 нг/мл). Активность рилпивирина против первичных изолятов группы О, составляя EC50 в диапазоне от 2,88 до 8,45 нМ (от 1,06 до 3,10 нг/мл), выражена в меньшей степени. Полумаксимальная эффективная концентрация рилпивирина для ВИЧ-1 / IIIB составляет 0,73 нМ (0,27 нг/мл). В экспериментах *in vitro* рилпивирин продемонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со средним значением EC50 5220 нМ (диапазон от 2510 до 10830 нМ; от 920 до 3970 нг/мл).

Фармакокинетические исследования на животных показали, что абсолютная биодоступность свободного основания рилпивирина составляет 21–39% у крыс, 31% у собак и 24% у обезьян, а значения Tmax находятся в диапазоне 1-2 ч (абсорбция может пролонгироваться при более высоких дозах). Предполагаемый механизм абсорбции - пассивная трансцеллюлярная диффузия. Абсорбция повышается при более низких уровнях pH, а концентрация в плазме, как правило, возрастает в меньшей степени, чем увеличение дозы, вследствие низкой растворимости и насыщения механизмов абсорбции. Tак, Т1/2 у лабораторных видов обычно короче (2,8–21 ч у крыс, кроликов и обезьян; 18–39 ч у собак по сравнению с 45–50 ч у людей). Рилпивирин в значительной степени связывался (99,08-99,98%) с белками плазмы, преимущественно с альбумином, у всех видов. Признаков кумуляции описано не было. Основным путем метаболизма у животных, как и у людей, считается ароматическое гидроксилирование пиримидильной части с последующим глюкуронированием. Основным путем выведения рилпивирина и его метаболитов является фекальный, при этом преобладающей экскретируемой формой является неизмененный рилпивирин. Неизмененный рилпивирин не выводился с желчью крыс.

Эксперименты *in vitro* показывают, что рилпивирин преимущественно метаболизируется CYP3A (цитохром Р450). В исследованиях индукции *ex vivo* рилпивирин был индуктором CYP4A у крыс и мышей и индуцировал активность UDP-GT тироксина. У собак эффект был выражен в меньшей степени за исключением снижения активности CYP3A-зависимой тестостерон-6β-гидроксилазы. Маловероятно, что описанные на доклиническом этапе исследований эффекты рилпивирина будет иметь клинически значимое влияние на опосредованную гликопротеином абсорбцию. Хотя рилпивирин оказывает ингибирующее действие на ряд изоферментов CYP, маловероятно, что клинически значимое влияние на метаболизм других лекарственных средств будет значительным.

Токсикологическая программа исследования рилпивирина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Рилпивирин обладает низким уровнем острой токсичности у животных.

Исследования токсичности повторных доз проводились на мышах (до 3 месяцев), крысах (до 6 месяцев), собаках (до 12 месяцев) и обезьянах (до 8 недель) с использованием клинического пути (перорально). Отношения воздействия, основанные на отношении значений AUC0–24 (площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч) в плазме животных и человека, были относительно низкими при самых низких уровнях дозы у крыс (3–6) и в исследовании на обезьянах (1–2), но были высокими у мышей и собак.

Рилпивирин ингибировал биосинтез кортизола и кортикостерона у мышей, крыс, собак и обезьян. Предполагается, что данный эффект опосредован ингибированием CYP21 (21α-гидроксилазы) и CYP17 (17α-гидроксилазы или 17,20-лиазы). NOEL (уровень доз, при котором не наблюдается воздействия) не был установлен у собак или обезьян, при этом самый низкий уровень наблюдаемого эффекта (LOEL, наименьший наблюдаемый уровень воздействия) соответствовал соотношению экспозиции 7 и 1 соответственно по сравнению с клиническими значениями AUC. Воздействия на репродуктивные железы, выявленные в экспериментах с участием мышей и собак, предположительно являются следствием дезорганизации стероидогенеза в надпочечниках.

Печеночные эффекты рилпивирина у крыс и мышей (при относительном воздействии ≥ 10 и 100 соответственно) сопровождались индукцией ферментов печени, включая повышение активности ЩФ, АСТ и АЛТ. Показано увеличение массы печени и гистопатологические изменения, в том числе (мыши) пролиферация пероксисом. Считается, что описанные эффекты видоспецифичны и не имеют клинического значения. У собак относительное воздействие ≥10 было связано с повышением уровня холестерина в сыворотке и общего билирубина, а также с гистопатологическими изменениями, указывающими на холестаз, без признаков индукции ферментов.

Почечная токсичность у собак включала тенденцию к повышению концентрации креатинина в сыворотке, кортикомедуллярную минерализацию у самок и острый интерстициальный нефрит у двух самцов при коэффициенте воздействия ≥ 10.

Влияние на щитовидную железу и гипофиз у крыс было связано с индукцией UDP-GT в печени, что приводило к увеличению клиренса тиреоидных гормонов и последующему увеличению высвобождения и синтеза тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ; воздействие в ≥ 11 раз выше клинической AUC). Гипертрофия фолликулярных клеток наблюдалась у самок яванских макак в дозах 1-2 раза выше клинического уровня воздействия на человека.

Рилпивирин не проявлял генотоксичности в стандартных тестах, включая исследования обратной мутации в бактериальных штаммах или прямой мутации в клетках млекопитающих *in vitro* или хромосомных аберраций у мышей *in vivo*.

В ходе двухлетних исследований канцерогенности на крысах и мышах было отмечено увеличение частоты гепатоцеллюлярной аденомы и карциномы, связанных с применением рилпивирина при всех уровнях доз (относительное воздействие 20 у мышей и 3 у крыс по сравнению с клинической AUC). У крыс также наблюдалась повышенная частота аденомы и карциномы щитовидной железы при относительном воздействии ≥ 4. Однако оба описанных типа опухоли являются видоспецифическим эпигенетическим явлением и связанны с индукцией печеночных ферментов.

Не было выявлено явного влияния рилпивирина на фертильность у самцов или самок крыс. Трансплацентарный транспорт рилпивирина был продемонстрирован у крыс. Также на крысах было показано, что рилпивирин может секретироваться в молоко лактирующих самок. Рилпивирин не оказывал тератогенного действия, но у крыс с NOEL при уровнях воздействия, в 15 раз превышающих клиническую AUC, наблюдалось дозозависимое увеличение частоты случаев расширения почечных лоханок. В исследовании эмбрио-фетальной токсичности кроликов было отмечено увеличение числа случаев гипоплазии межтеменной кости плода и разветвления левой подключичной артерии, отходящей от аорты (NOAEL в 71 раз больше клинической AUC).

Рилпивирин не проявлял признаков потенциальной фототоксичности, раздражения кожи, гиперчувствительности замедленного типа или иммунотоксичности и был классифицирован как средство, вызывающее умеренное раздражение глаз.

Одна примесь, идентифицированная на раннем пути синтеза рилпивирина на основе структурного предупреждения, оказалась генотоксичной в анализе обратной мутации бактерий (тест Эймса) и анализе хромосомных аберраций млекопитающих *in vitro*. Порог токсикологической опасности для этой примеси, основанный на суточной дозе 25 мг, составляет 60 частей на миллион. Уровень этой примеси поддерживается на уровне <5 частей на миллион при производстве рилпивирина. Две примеси были квалифицированы в исследовании токсичности повторных доз на крысах в течение одного месяца с уровнями воздействия (на основе сравнения дозы на единицу площади поверхности тела) > 700 раз выше клинического уровня воздействия. Другая примесь присутствовала в месячном исследовании токсичности повторных доз у собак на уровне 0,61%. Исходя из дозы на единицу площади поверхности тела, воздействие этой примеси примерно в 180 раз превышало предполагаемое клиническое воздействие.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

На территории РФ оригинальный препарата рилпивирина Эдюрант® был зарегистрирован 02 июля 2012 (ЛП 001769-020712). Рилпивирин – ННИОТ второго поколения, который зарегистрирован для лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-й менее 100 000 копий/мл.

Так как препарат DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рилпивирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату рилпивирина Эдюрант® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах рилпивирина у человека, полученные в исследованиях препарата Эдюрант®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-RLP пока не проводилось.

Рилпивирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1 второго поколения. Рилпивирин (торговая марка Эдюрант®) в качестве средства первой линии терапии инфекции, вызванной ВИЧ-1 у взрослых пациентов, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был одобрен 20 мая 2011. Рилпивирин показан для лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-й менее 100 000 копий/мл.

Согласно действующим клиническим рекомендациям у взрослых при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации в последней редакции (2020 год), рилпивирин включен в схемы первого ряда АРТ для взрослых пациентов, которые ранее не получали АРТ в комбинации с двумя НИОТ. Рилпивирин применяется третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз или долутегравир в особых случаях. Оптимальной терапевтической опцией является препарат с фиксированной комбинацией доз рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин.

Также рилпивирин применяется в терапии второго ряда в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда в составе альтернативных схем. По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для детей (2020 год), рилпивирин применяется в составе альтернативной схемы в качестве третьего препарат к двум НИОТ у детей от 6 до 12 лет.

Клиническая эффективность рилпивирина основана на данных одного исследования доза-ответ фазы II (C204) и двух опорных исследований фазы III (C209 и C215) с результатами 48-недельной оценки параметров в популяции взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, ранее не получавших лечения. В рандомизированном частично заслепленном исследовании фазы IIb были проанализированы результаты применения различных доз рилпивирина (25, 75 и 150 мг) в сравнении с терапией эфавирензом (600 мг/сут) у взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, ранее не получавших лечения. Значения первичного критерия эффективности (вирусная нагрузка < 50 копий/л) через 48 недель были сопоставимы при всех исследованных режимах терапии. Доза-ответ между группами не была статистически значимой.

Базовые исследования III фазы C209 (ECHO) и C215 (THRIVE) были идентичны по дизайну, но отличались фоновыми противовирусными схемами. В обоих исследованиях изучали рилпивирин (25 мг/сут) в сравнении с эфавирензем (600 мг/день). В исследовании C209 в качестве основного НИОТ был выбран тенофовир дизопроксилфумарат/эмтрицитабин (TDF/FTC), тогда как базовая АРТ включала выбранный исследователем абакавир/ламивудин (ABC/3TC), зидовудин/ламивудин (AZT/3TC) или TDF/FTC. Оба исследования были международными рандомизированными двойными слепыми. На этапе клинической разработки рилпивирина были проведены исследования по оценке фармакокинетических взаимодействий и применения в особых группах пациентов.

В исследованиях фазы III статистическое сравнение с использованием модели логистической регрессии показало прогнозируемую разницу [95% ДИ (доверительный интервал)] в вирусологическом ответе (<50 копий/мл) на 48-й неделе при включении в АРТ рилпивирина и эфавиренза (контрольная группа). Описанная разница составила -4,1 [-10,2; 1,9] в исследовании С209 и 1,5 [-4,6; 7.6] в исследовании C215. Нижний предел 95% ДИ разницы между группами лечения был выше -12%, что свидетельствовало о не меньшей эффективности рилпивирина на уровне 12% как в исследовании C209 (p = 0,0108), так и в исследовании C215 (p < 0,0001). В объединенном анализе фазы III на 48-й неделе терапии доли пациентов с вирусологической эффективностью были сопоставимы: 78% против 78,4% для рилпивирина и контроля (эфавиренз). Данный показатель составил 76,6% и 79,9% соответственно при применении рилпивирина и эфавиренза в исследовании C209, и 79,45% против 76,9% соответственно в исследовании С215.

В общей сложности 1368 пациентов получали рилпивирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях III фазы TMC278-C209 (ECHO; NCT00540449) и TMC278-C215 (THRIVE; NCT00543725)). В объединенный анализ вошло в общей сложности 686 пациентов, получавших рилпивирин (25 мг/сут). Группа активного контроля получала эфавиренз 600 мг/сут. Средняя продолжительность воздействия для пациентов в группе рилпивирина и группе эфавиренза составила 104,3 и 104,1 недели соответственно. Анализ безопасности рилпивирина (показано в ключевых исследованиях TMC278-C209 и TMC278-C215) показал, что очень часто (≥ 1/10) встречаются такие НЯ, как бессонница; повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак); головокружения, головная боль; тошнота, повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности трансаминаз. Встречаются часто (≥1/100 – <1/10): лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения; снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натощак); необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение; сонливость; боль в области живота, превышение активности липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту; повышение содержания билирубина в крови; сыпь и усталость. Нечасто встречается (от ≥ 1/1000 до < 1/100) синдром восстановления иммунитета. В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления отмечались у 1,0% пациентов. Долгосрочные данные по безопасности были получены в результате продолжительного периода исследования II фазы C204. Доля пациентов, сообщивших как минимум об одном СНЯ, составила 6,6% в объединенной группе рилпивирина по сравнению с 8,1% в контрольной группе. В целом в долгосрочном анализе безопасности частота СНЯ между группой рилпивирина и контрольной группой была сопоставима (15,8% против 16,9% соответственно) и соответствовала профилю безопасности, основанному на первых 48 неделях лечения из исследований С204, С209 и С215.

Оценка безопасности, основанная на анализе 48-недельного одногруппового открытого исследования II фазы TMC278-C213 (NCT00799864), в котором приняли участие 36 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, в возрасте от 12 до 18 лет. Средняя продолжительность воздействия составила 63,5 недели. Пациентов, прекративших лечение из-за НР, не было. Нежелательные реакции были зарегистрированы у девятнадцати детей (52,8%). Большинство НЯ были 1 или 2 степени. Наиболее распространенные нежелательные реакции, описанные как минимум у 2 субъектов (независимо от тяжести), включали головную боль (19,4%), депрессию (19,4%), сонливость (13,9%), тошноту (11,1%), головокружение (8,3%), боль в животе (8,3%), рвоту (5,6%) и сыпь (5,6%). Наблюдаемые лабораторные отклонения были сопоставимы с таковыми у взрослых.

Долгосрочные данные по безопасности были получены в результате продолжительного периода исследования II фазы C204. Доля пациентов, сообщивших как минимум об одном СНЯ, составила 6,6% в объединенной группе рилпивирина по сравнению с 8,1% в контрольной группе. В целом в долгосрочном анализе безопасности частота СНЯ между группой рилпивирина и контрольной группой была сопоставима (15,8% против 16,9% соответственно) и соответствовала профилю безопасности, основанному на первых 48 неделях лечения из исследований С204, С209 и С215.

Наиболее распространенные НЯ, связанные с лечением рилпивирином в зависимости от дозы, включали сыпь и удлинение интервала QT. Результаты теста стимуляции АКТГ в исследованиях фазы II/III предполагают возможность угнетения надпочечников на 48-й неделе.

Анализ резистентности показал, что профиль лекарственной устойчивости к рилпивирину более неблагоприятный, чем таковой у эфавиренза. У пациентов, принимавших рилпивирин, медиана времени до вирусологической неудачи была короче, чем у пациентов, принимавших эфавиренз. Примерно в два раза чаще у пациентов, принимавших рилпивирин, развивалась вирусологическая неудача по сравнению с пациентами, принимавшими эфавиренз.

Среди пациентов с вирусологической неудачей, получавших рилпивирин, примерно в два раза чаще развивались возникающие при лечении мутации резистентности к НИОТ по сравнению с пациентами в группе вирусологической неудачи, получавших эфавиренз. Кроме того, среди случаев вирусологической неудачи при включении в АРТ рилпивирина у 87,1% и 90,3% развилась перекрестная устойчивость к эфавирензу и этравиру соответственно. Среди пациентов контрольной группы, получавших эфавиренз, не было зарегистрировано случаев перекрестной устойчивости к рилпивирину и этравируну. Частота резистентности к 3TC/FTC, используемому в фоновой схеме, также была примерно в два раза выше среди пациентов, получавших рилпивирин, по сравнению с контрольной группой терапии (эфавиренз).

Небольшой объем данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии мальформирующей или фето/неонатальной токсичности рилпивирина. Во время беременности наблюдалось снижение экспозиции препарата, поэтому необходимо тщательно контролировать вирусную нагрузку.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата Рилпивирин, как и оригинального препарата Эдюрант® (МНН: рилпивирин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), ассоциирован, прежде всего, с перечисленными в документе реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов рилпивирина у ранее не получавших терапию взрослых ВИЧ-1-инфицированных пациентов и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Независимо от степени тяжести, доля субъектов, прекративших лечение рилпивирином вследствие развившихся НР, составила 2%. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приведшими к прекращению лечения, были психические расстройства (1%) и сыпь (0,1%).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных реакций рилпивирина при пострегистрационном наблюдении (терапия с фоновым режимом).

| **НЛР** | **Частота НЛР** |
| --- | --- |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | |
| Лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения | Часто |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы*** | |
| Синдром восстановления иммунитета | Нечасто |
| ***Нарушения метаболизма и питания*** | |
| Повышение содержания общего холестерина в крови (натощак), повышение содержания ЛПНП холестерина в крови (натощак) | Очень часто |
| Снижение аппетита, повышение содержания триглицеридов в крови (натощак) | Часто |
| ***Психические нарушения*** | |
| Бессонница | Очень часто |
| Необычные сновидения, депрессия, нарушения сна, подавленное настроение | Часто |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | |
| Головокружения, головная боль | Очень часто |
| Сонливость | Часто |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | |
| Тошнота, повышение активности панкреатической амилазы | Очень часто |
| Боль в области живота, превышение активности липазы, дискомфорт в области живота, сухость во рту | Часто |
| ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** | |
| Повышение активности трансаминаз | Очень часто |
| Повышение содержания билирубина в крови | Часто |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | |
| Сыпь | Часто |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | |
| Усталость | Часто |

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей в возрасте от 12 лет, ранее не получавших терапию и имеющих показатели РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл.

### 5.3.2. Противопоказания

Противопоказаниями к применению препарата рилпивирин являются приведенные ниже состояния:

* Повышенная чувствительность к рилпивирину или любым другим компонентам препарата;
* Непереносимость лактозы, дефицит лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
* Детский возраст до 12 лет;
* Тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
* Период грудного вскармливания;
* Одновременный прием с препаратами, значительно понижающими концентрацию рилпивирина в плазме, поскольку это может привести к потере вирусологического ответа или к развитию устойчивости к препарату Эдюрант® или ко всему классу ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме может произойти в тех случаях, когда применяемые одновременно с препаратом Эдюрант® препараты метаболизируются через изофермент CYP3А или повышают рН в желудке:
  + Противосудорожные средства - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  + Противотуберкулезные средства - рифампицин, рифапентин;
  + Ингибиторы протоновой 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*).

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Данные по применению рилпивирина у беременных женщин ограничены (доступна информация о менее 300 исходах беременности). Во время беременности отмечалось снижение концентрации рилпивирина в плазме крови, поэтому следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой. С целью предотвращения возможных неблагоприятных последствий следует избегать применения препарата Эдюрант® при беременности.

**Грудное вскармливание**

Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. Рилпивирин выделяется с грудным молоком крыс. В связи с риском заражения ВИЧ-инфекцией и возможным развитием нежелательных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание должно быть прекращено во время приема препарата.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Препарат Эдюрант® следует применять только в сочетании с другими антиретровирусными средствами. Рекомендуемая доза препарата у взрослых и детей от 12 до 18 лет – одна таблетка (25 мг), внутрь один раз в сутки во время еды. Таблетку проглатывать целиком, не жевать, не измельчать.

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Эдюрант®, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

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

*Коррекция дозы*

При одновременном приеме препарата Эдюрант® с рифабутином доза препарата Эдюрант® должна быть увеличена до 50 мг (две таблетки по 25 мг) один раз в стуки во время еды. После отмены рифабутина доза препарата Эдюрант® должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки.

**Применение у особых групп пациентов**

***Пожилые пациенты***

Коррекции дозы препарата Эдюрант® у пожилых пациентов не требуется. Применение препарата Эдюрант® у пожилых пациентов требует осторожности.

***Дети***

Эффективность и безопасность препарата Эдюрант® у детей младше 12 лет не установлена.

***Пациенты с нарушением функции печени***

У пациентов с легким или средней степени тяжести нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Применение препарата Эдюрант® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказано. Применение препарата Эдюрант® у пациентов с легким или средней степени тяжести нарушением функции печени требует осторожности.

***Пациенты с нарушением функции почек***

Препарат Эдюрант® исследовался в основном у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Эдюрант® не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии препарат Эдюрант® должен применяться с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с почечной недостаточностью терминальной стадии одновременное применение препарата Эдюрант® с мощными ингибиторами CYP3A (например, ритонавиром) возможно только в том случае, если возможная польза от применения превышает потенциальный риск.

Если в результате терапии препаратом Эдюрант® у пациента появляется раннее незначительное повышение концентрации креатинина, стабильное во времени, то такое повышение не является клинически значимым.

***Беременность***

Во время беременности отмечалось снижение концентрации рилпивирина в плазме крови, поэтому следует тщательно наблюдать за вирусной нагрузкой. Также следует рассмотреть возможность перехода на другую схему антиретровирусной терапии.

### 5.3.5. Побочное действие

*Со стороны пищеварительной системы*: часто – снижение аппетита, боль в области живота, рвота, тошнота; нечасто – дискомфорт в области живота.

*Со стороны центральной нервной системы (ЦНС)*: часто – депрессия, бессонница, необычные сновидения, расстройство сна, головокружение, головная боль; нечасто – снижение настроения, сонливость.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*: часто – сыпь; при комбинированной антиретровирусной терапии возможна липодистрофия у ВИЧ-инфицированных пациентов, при которой наблюдается потеря подкожного жира на периферии (верхние и нижние конечности) и лицевой области, накопление жировой клетчатки во внутрибрюшинной и висцеральной областях, гипертрофия молочных желез и скопление подкожного жира в дорсоцервикальной области ("горб буйвола").

*Со стороны иммунной системы*: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита, только начавших получать комбинированную антиретровирусную терапию, на фоне восстановления работы иммунной системы может развиться воспалительный ответ на наличие оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно (синдром восстановления иммунитета).

*Со стороны лабораторных показателей*: часто – повышение активности трансаминаз. Также наблюдались случаи снижения концентрации гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, повышение активности АСТ, АЛТ, панкреатической амилазы, липазы, повышение содержания билирубина, общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Среднее изменение концентрации общего холестерина (натощак) составило 2 мг/дл, ЛПВП (натощак) – 4 мг/дл, ЛПНП (натощак) – 1 мг/дл и триглицеридов (натощак) – 7 мг/дл. Увеличение креатинина в сыворотке крови наблюдалось в течение первых четырех недель терапии и оставалось стабильным вплоть до 48-й недели; среднее изменение после 48 недель терапии составляло 0.09 мг/дл (диапазон: от - 0.20 мг/дл до 0.62 мг/дл); у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести отмеченное повышение уровня креатинина в сыворотке крови было сопоставимо с увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов с нормальной функцией почек (эти изменения были расценены как клинически незначимые).

*Общие реакции*: часто – усталость.

*Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В и/или гепатита С*: частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов только с ВИЧ-инфекцией. Фармакокинетическое действие рилпивирина у коинфицированных пациентов сопоставимо с таковым у пациентов без коинфекции.

### 5.3.6. Передозировка

Данные по передозировке препарата у людей малочисленны.

Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или необычные сновидения. Какого-либо специфического антидота не существует. Лечение включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. Для удаления не всосавшегося активного вещества возможен прием активированного угля. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы крови, диализ в случае передозировки неэффективен.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм рилпивирина

Рилпивирин метаболизируется с участием изоферментов CYP3A, поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3А, влияют на выведение рилпивирина.

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, способных индуцировать CYP3A, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и уменьшению терапевтической эффективности рилпивирина.

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

Одновременный прием препарата Эдюрант® и лекарственных препаратов, повышающих уровень рН в желудке, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и к возможному снижению терапевтической эффективности рилпивирина.

Влияние рилпивирина на метаболизм других лекарственных средств

Маловероятно, что препарат Эдюрант®, принимаемый в дозе 25 мг один раз в день, оказывает клинически значимый эффект на выведение лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP3A.

Рилпивирин ингибирует Р-гликопротеин *in vitro* (IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) составляет 9,2 мкМоль/л). В клинических исследованиях рилпивирин не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако при совместном применении с рилпивирином нельзя полностью исключать возможное повышение концентрации других лекарственных препаратов, транспортируемых Р-гликопротеином и более чувствительных к ингибированию кишечного Р-гликопротеина (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортера МАТЕ-2К *in vitro* (IC50 < 2,7 мкМоль/л).

Клинические исследования данного ингибирования в настоящее время неизвестны.

Не рекомендуется применять рилпивирин с другими ННИОТ, в т.ч. с делавирдином, эфавирензом, этравирином, невирапином.

При одновременном приеме рилпивирина с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови вследствие ингибирования изофермента CYP3A (коррекция дозы не требуется).

При одновременном приеме рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови вследствие ингибирования изоферментов CYP3A (коррекция дозы не требуется).

При одновременном приеме рилпивирина с кетоконазолом может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови вследствие ингибирования изоферментов CYP3A (коррекция дозы не требуется).

Рилпивирин следует применять с осторожностью одновременно с блокаторами гистаминовых Н2-рецепторов, поскольку это может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови в связи с повышением уровня рН в желудке. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов следует принимать как минимум за 12 ч до или через 4 ч после приема рилпивирина.

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. Показано, что рилпивирин в высоких дозах (75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут) удлиняет интервал QT на ЭКГ. Поэтому рилпивирин следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Установленные и предполагаемые взаимодействия с антиретровирусными и лекарственными препаратами представлены в Таблице 5-2.

Таблица 5‑2. Взаимодействия между этравирином и сопутствующими лекарственными средствами.

| **Лекарственные препараты** | **Влияние на концентрации препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)** | **Рекомендации по совместному применению** |
| --- | --- | --- |
| **ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ** | | |
| **Препараты антиретровирусной терапии** | | |
| *Нуклеотидные / нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)* | | |
| Диданозин 400 мг 1 раз в сутки | Диданозин AUC ↑ 12% Cmin НП Cmax ↔  Рилпивирин AUC ↔  Cmin ↔  Cmax ↔ | При одновременном применении рилпивирина с диданозином коррекция дозы не требуется. Диданозин следует принимать как минимум за два часа до или через четыре часа после приема рилпивирина. |
| Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг 1 раз в сутки | Тенофовир AUC ↑ 23% Cmin ↑ 24% Cmax ↑ 19% Рилпивирин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ | При одновременном применении рилпивирина с тенофовира дизопроксил фумаратом коррекция дозы не требуется. |
| Другие НИОТ | Не изучалось, но не ожидается взаимодействий, учитывая основной почечный путь выведения других НИОТ (например, абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, ставудина и зидовудина). | Коррекция дозы не требуется. |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)* | | |
| Делавирдин, Эфавиренз Этравирин Невирапин | Не изучалось. | Рилпивирин не рекомендуется применять совместно с другими ННИОТ. |
| *Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира в низкой дозе)* | | |
| Фармакологически не усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир, фосампревир, индинавир, нелфинавир) | Не изучались.  Ожидается повышение концентрации рилпивирина в плазме крови (ингибирование изофермента CYP3A) | Коррекции дозы не требуется |
| *Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах* | | |
| Дарунавир / ритонавир 800 / 100 мг 1 раз в сутки | Дарунавир AUC ↔  Cmin ↓ 11% Cmax ↔  Рилпивирин AUC ↑ 130% Cmin ↑ 178% Cmax ↑ 79% | При одновременном применении рилпивирина с дарунавиром / ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекция дозы не требуется. |
| Лопинавир / ритонавир (мягкие желатиновые капсулы) 400 / 100 мг 2 раза в сутки | Лопинавир AUC ↔  Cmin ↓ 11% Cmax ↔  Рилпивирин AUC ↑ 52% Cmin ↑ 74% Cmax ↑ 29% | При одновременном применении рилпивирина с лопинавиром / ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекция дозы не требуется. |
| Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир / ритонавир, фосампревир / ритонавир, саквинавир / ритонавир, типранавир / ритонавир) | Не изучалось | При одновременном применении рилпивирина с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови, но коррекция дозы не требуется |
| *Блокаторы CCR5 рецепторов* | | |
| Маравирок | Не изучалось. Не ожидается клинически значимого взаимодействия. | Коррекция дозы не требуется. |
| *Ингибиторы интегразы ВИЧ* | | |
| Ралтегравир | Ралтегравир AUC ↑ 9% Cmin ↑ 27% Cmax ↑ 10% Рилпивирин AUC ↔  Cmin ↔ Cmax ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| **Другие противовирусные препараты** | | |
| Рибавирин | Не изучалось. Не ожидается клинически значимого взаимодействия. | Коррекция дозы не требуется. |
| Симпревир, 150 мг 1 раз в сутки | Симпревир AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↑ 10% Рилпивирин AUC ↔  Cmin ↔ Cmax ↑ 25% | Коррекция дозы не требуется. |
| **АНТИАРИТИМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Дигоксин | Дигоксин AUC ↔ Cmin НП Cmax ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| **АНТИБИОТИКИ** | | |
| Кларитромицин Эритромицин | Не изучалось.  Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови.  (ингибирование изофермента CYP3A) | По возможности следует назначать альтернативные препараты, например, азитромицин. |
| **АНТИКОАГУЛЯНТЫ** | | |
| Дабигатрана этексилат | Не изучалось.  Риск увеличения концентрации дабигатрана в плазме не может быть исключен.  (ингибирование изофермента CYP3A) | Рилпивирин следует применять с осторожностью одновременно с дабигатрана этексилатом. |
| **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА** | | |
| Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин | Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина (индукция изофермента CYP3A) | Применение препарата рилпивирина в комбинации с данными противосудорожными средствами противопоказано. |
| **ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА** | | |
| Кетоконазол, 400 мг 1 раз в сутки | Кетоконазол AUC ↓ 24% Cmin ↓ 66% Cmax ↔   (индукция изофермента CYP3A в связи с высокой дозой рилпивирина в исследовании)  Рилпивирин AUC ↑ 49% Cmin ↑ 76% Cmax ↑ 30%  (ингибирование изофермента CYP3A) | При одновременном применении рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг в сутки с кетоконазолом коррекции дозы не требуется. |
| Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол | Не изучалось.  При одновременном приеме препарата рилпивирина с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови.  (ингибирование изофермента CYP3A) | Коррекция дозы не требуется. |
| **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки | Рифампицин AUC ↔ Cmin НП Cmax ↔ 25-О-дезацетилрифампицин AUC ↓ 80% Cmin ↓ 89% Cmax ↓ 69%  (индукция изофермента CYP3A) | Применение рилпивирина в комбинации с рифампицином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина |
| Рифабутин 300 мг 1 раза в сутки  300 мг 1 раза в сутки (+ 25 мг рилпивирина 1 раз в день)  300 мг 1 раза в сутки (+ 50 мг рилпивирина 1 раз в день) | Рифабутин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔  Рилпивирин AUC ↓ 42% Cmin ↓ 48% Cmax ↓ 31%  Рилпивирин  AUC ↑ 16% Cmin ↔ Cmax ↑ 43%  (индукция изофермента CYP3A) | При одновременном применении рилпивирина с рифабутином доза рилпивирина должна быть повышена с 25 мг до 50 мг один раз в сутки. При отмене терапии рифабутином доза препарата рилпивирин должна быть снижена до 25 мг один раз в сутки. |
| Рифаментин | Не изучалось.  Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови.  (индукция изофермента CYP3A) | Применение рилпивирина в комбинации с рифапентином противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина. |
| **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ** | | |
| Дексаметазон (системно, кроме однократного применения) | Не изучалось.  Ожидается понижение концентрации рилпивирина в плазме крови, зависимое от дозы дексаметазона. | Применение рилпивирина в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме однократного применения) противопоказано, так как это может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительном применении. |
| **ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в сутки | Этинилэстрадиол AUC ↔ Cmin ↑ 17% Cmax ↔ Норэтиндрон AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔  Рилпивирин AUC ↔  Cmin ↔  Cmax ↔ | Коррекция доз не требуется. |
| **РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Препараты зверобоя *(Hypericum perforatum)* | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препараты зверобоя буду снижать концентрацию рилпивирина в плазме.  (индукция изофермента CYP3A) | Комбинация не рекомендуется. |
| **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы** | | |
| Аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки | Аторвастатин AUC ↔ Cmin ↓ 15% Cmax ↑ 35% Рилпивирин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↓ 9% | Коррекция доз не требуется. |
| **БЛОКАТОРЫ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ** | | |
| Фамотилин однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 часов рилпивирина | Рилпивирин:  AUC ↓ 9% Cmin НП Cmax ↔ | Рилпивирин следует принимать с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами Н2-рецепторов. Рилпивирин можно комбинировать только с антагонистами Н2-рецепторов, применяемыми 1 раз в сутки. Антагонисты Н2-рецепторов следует принимать строго как минимум за 12 часов до или через 4 часа после приема рилпивирина. |
| Фамотилин однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 часа рилпивирина | Рилпивирин:  AUC ↓ 76% Cmin НП Cmax ↓ 85%  (снижение всасывания в связи с повышением значения рН в желудке) |
| Фамотилин однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 часа рилпивирина | Рилпивирин:  AUC ↑ 13% Cmin НП Cmax ↑ 21% |
| Циметидин Низатидин Ранитидин | Не изучалось.  (снижение всасывания в связи с повышением значения рН в желудке) |
| **АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА** | | |
| Антацидные средства (гидроксид алюминия или магния, карбонат кальция) | Не изучалось.  Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови.  (снижение всасывания в связи с повышением значения рН в желудке) | Рилпивирин следует принимать осторожно с антацидными средствами. Антациды могут приниматься как минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирина. |
| **ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА** | | |
| Метформин (разовая дозы 850 мг) | Метформин:  AUC ↔ Cmin НП Cmax ↔ | Коррекция доз не требуется. |
| **АНАЛЬГЕТИКИ** | | |
| Парацетамол, 500 мг однократная доза | Парацетамол AUC ↔ Cmin НП Cmax ↔ Рилпивирин AUC ↔ Cmin ↑ 26% Cmax ↔ | Коррекция доз не требуется. |
| **НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ** | | |
| Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг 1 раз в сутки. | Метадон AUC R (-) ↓ 16% Cmin R (-) ↓ 22% Cmax R (-) ↓ 14% Рилпивирин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ | При одновременном применении метадона с рилпивирином коррекция дозы не требуется. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг в связи с необходимостью коррекции режима поддерживающей терапии метадоном у некоторых пациентов. |
| **ИНГИБИТОРЫ ФОСОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)** | | |
| Силденафил 50 мг однократно | Силденафил AUC ↔ Cmin НП Cmax ↔ Рилпивирин AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Тадалафил Варденафил | Не изучалось. | Коррекция дозы не требуется. |
| **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ** | | |
| Омепразол 20 мг 1 раз в сутки | Омепразол AUC ↓ 14% Cmin НП Cmax ↓ 14%  Рилпивирин AUC ↓ 40% Cmin ↓ 30% Cmax ↓ 40%  Снижение всасывания в связи с повышением значения рН в желудке | Применение рилпивирина в комбинации с омепразолом противопоказано, так как может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина. |
| Лансопрзол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол | Не изучалось.  Ожидается значительное понижение концентрации рилпивирина в плазме крови.  Снижение всасывания в связи с повышением значения рН в желудке | Применение рилпивирина в комбинации с ингибиторами протонного насоса противопоказано, так как может привести к утрате терапевтического эффекта рилпивирина. |

### 5.3.8. Особые указания

С осторожностью следует применять рилпивирин в сочетании с препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа "пируэт". Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что рилпивирин в высоких дозах (75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут) удлиняет интервал QT на ЭКГ.

Пациентов следует проинформировать о том, что с помощью текущей терапии антиретровирусными средствами ВИЧ-инфекцию нельзя излечить, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предупреждения заражения ВИЧ-инфекцией.

Известны случаи возникновения депрессивных расстройств (ухудшение настроения, депрессия, дисфория, глубокая депрессия, неустойчивость поведения, негативные мысли, суицидальное мышление, суицидальные попытки) на фоне применения рилпивирина. В случае если связь с приемом рилпивирина доказана, следует оценить риск по сравнению с пользой от продолжения терапии.

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать перераспределение подкожной жировой клетчатки (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Точный механизм возникновения и отдаленные последствия этого явления в настоящее время не известны. Предполагается, что существует связь между развитием висцерального липоматоза и приемом ингибиторов протеазы, а также между липоатрофией и НИОТ. Повышенный риск развития липодистрофии связан с такими индивидуальными факторами, как пожилой возраст, а также факторами, имеющими отношение к приему лекарственных средств, например, более длительный курс антиретровирусной терапии и связанные с этим нарушения метаболизма. Клинический осмотр пациентов должен включать оценку физических признаков перераспределения подкожного жира.

К началу антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительный ответ на наличие бессимптомных оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно (синдром восстановления иммунитета), что может потребовать дальнейшего тщательного наблюдения и лечения. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Похожие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, назначить лечение.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Эдюрант® не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность пациентов к вождению автомобиля и работу с механизмами. Однако, при приеме препарата Эдюрант® могут возникать усталость, головокружение и сонливость, что необходимо учитывать при оценке способности пациента к вождению автомобиля и работу с механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Рилпивирин в качестве средства первой линии терапии инфекции, вызванной ВИЧ-1 у взрослых пациентов, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был одобрен 20 мая 2011. На территории Российской Федерации) рилпивирин под торговым названием Эдюрант® был зарегистрирован 02 июля 2012 (ЛП 001769-020712).

Для изучения рилпивирина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рилпивирина.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены спектр антиретровирусной активности, степень селективности в отношении различных штаммов ВИЧ и механизмы первичной лекарственно-обусловленной резистентности. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на сердечно-сосудистую систему, функцию надпочечников, половых желез, щитовидной железы, печени и почек. Показана безопасность рилпивирина в отношении гематологических параметров и гемостаза. Изучены фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств.

Токсикологические исследования продемонстрировали низкий уровень острой токсичности у животных. Исследования токсичности повторных доз проводились на мышах (до 3 месяцев), крысах (до 6 месяцев), собаках (до 12 месяцев) и обезьянах (до 8 недель) с использованием клинического пути (перорально). Отношения воздействия, основанные на отношении значений AUC0–24 (площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч) в плазме животных и человека, были относительно низкими при самых низких уровнях дозы у крыс (3–6) и в исследовании на обезьянах (1–2), но были высокими у мышей и собак. Рилпивирин не проявлял генотоксичности в стандартных тестах, включая исследования обратной мутации в бактериальных штаммах или прямой мутации в клетках млекопитающих *in vitro* или хромосомных аберраций у мышей *in vivo*. Не было выявлено явного влияния рилпивирина на фертильность у самцов или самок крыс.

В клинических исследованиях было показано, что включение рилпивирина в схемы АРТ обеспечивает вирусологическую эффективность (ВН <50 копий/мл), в среднем, у 80% пациентов. Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с НИОТ, с ННИОТ, а также в комбинации с ингибитором слияния – энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора – маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ламивудином и зидовудином, а также ингибитором интегразы ралтегравиром.

Ежедневный пероральный прием рилпивирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения рилпивирина продемонстрирована результатами двух рандомизированных двойных слепых исследований III фазы с активным контролем: TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). У взрослых пациентов рилпивирин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами был так же эффективен, как и препарат сравнения, в снижении уровня ВИЧ-1 в крови пациентов. В объединенном анализе фазы III на 48-й неделе терапии доли пациентов с вирусологической эффективностью (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) были сопоставимы, составив 78% и 78,4% при включении в АРТ рилпивирина и эфавиренза соответственно. В исследовании C209 данный показатель составил 76,6% и 79,9% соответственно при применении рилпивирина и эфавиренза, а в исследовании С215 – 79,45% против 76,9% соответственно. Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 96 неделе была достигнута у 76% пациентов, получавших рилпивирин, и у 77%, получавших эфавиренз, на фоне базовой АРТ. Через год терапии вирусологическая эффективность была зарегистрирована у 84% пациентов, принимавших рилпивирин, по сравнению с 82% пациентов, принимавших эфавиренз. В рамках открытого нерандомизированного клинического исследования TMC278-C213 было показано снижение вирусной нагрузки менее 50 РНК ВИЧ-1 копий /мл у 72% детей старше 12 лет через 48 недель. Согласно полученным результатам, при включении в АРТ рилпивирина среднее увеличение числа CD4-лимфоцитов составило 228 клеток/мм3 на 96-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях было показано, что включение рилпивирина в схемы АРТ обеспечивает вирусологическую эффективность (ВН <50 копий/мл), в среднем, у 80% пациентов. Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с НИОТ, с ННИОТ, а также в комбинации с ингибитором слияния – энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора – маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ламивудином и зидовудином, а также ингибитором интегразы ралтегравиром.

Оригинальный препарат Эдюрант® характеризуется благоприятным профилем безопасности при применении у здоровых добровольцев (в фармакокинетических клинических исследованиях), а также в составе комбинированной АРТ у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей с 12 лет, ранее не получавших лечение. Препарат Эдюрант®, таблетки 25 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в целом, хорошо переносится. Профиль безопасности рилпивирина достаточно хорошо изучен. Согласно проведенным клиническим исследованиям, частота и спектр нежелательных явлений отражают благоприятный профиль препарата и являются предсказуемыми. Безопасность рилпивирина изучена у пациентов с печеночной недостаточностью. Описанные НЯ со стороны печени, небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке при нейропсихических побочных явлениях и снижение уровня кортизола следует рассматривать в качестве мишеней для периодического мониторинга. В ходе клинических исследований рилпивирина у 55,7% пациентов отмечалась, по крайней мере, одна нежелательная реакция. Наиболее частыми нежелательными явлениям (НЯ; частота не менее 2% и, по крайней мере, средняя степень тяжести) были: депрессия (4,1%), головная боль (3,5%), бессонница (3,5%), сыпь (2,3%) и боль в области живота (2,0%). Серьезные нежелательные явления отмечались у 1,0% пациентов.

Согласно действующим клиническим рекомендациям у взрослых при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации в последней редакции (2020 год), рилпивирин в комбинации с двумя НИОТ входит в схемы первого ряда АРТ для взрослых пациентов, которые ранее не получали АРТ. Рилпивирин применяют третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз или долутегравир в особых случаях. Оптимальной терапевтической опцией является препарат с фиксированной комбинацией доз рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин. Также рилпивирин применяется в терапии второго ряда в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда в составе альтернативных схем. По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для детей (2020 год), рилпивирин применяется в составе альтернативной схемы в качестве третьего препарат к двум НИОТ у детей от 6 до 12 лет.

За время, прошедшее с момента регистрации препарата Эдюрант®, таблетки 25 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в открытых источниках не появилось новых данных, изменивших представление о профиле его безопасности, в том числе, не было выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений, а полученные данные о частоте и характере нежелательных явлений хорошо согласуются с ранее опубликованными работами.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат рилпивирина (препарат Эдюрант®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Лекарственный препарат DT-RLP (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг – воспроизведенный препарат рилпивирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рилпивирина Эдюрант® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) имея лишь незначительные различия по качественному и количественному составу ряда вспомогательных веществ. DT-RLP подтвердил свое соответствие в ТСКР оригинальному препарату Эдюрант® по кинетике растворения, в связи с чем может быть рекомендован для проведения клинических исследований.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рилпивирина позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-инфекции и повысить её доступность.

1. hERG - ген специфических калиевых каналов сердца; способствуют электрической активности сердца, играющей роль в координации сердцебиения [↑](#footnote-ref-1)
2. Tp-Te - время от пика до конца зубца T [↑](#footnote-ref-2)