

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рекамбис, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Рекамбис, 900 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рилпивирин.

Рекамбис, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Каждый мл суспензии содержит 300 мг рилпивирина.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 600 мг рилпивирина.

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

Рекамбис, 900 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Каждый мл суспензии содержит 300 мг рилпивирина.

Каждый флакон объемом 3 мл содержит 900 мг рилпивирина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая суспензия, свободная от видимых посторонних частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рекамбис показан к применению у взрослых для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), в комбинации с каботегравиром в виде инъекций при наличии вирусологической супрессии (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл) на фоне постоянной антиретровирусной терапии, а также при отсутствии вирусологической неудачи и вирусной резистентности (в т.ч. в анамнезе) к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы (ИНИ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Каждая инъекция должна проводиться медицинским работником.

До начала применения препарата Рекамбис необходимо провести тщательный отбор пациентов, которые согласны с требуемым графиком проведения инъекций, и проконсультировать пациентов о важности соблюдения запланированных визитов в медицинскую организацию для получения инъекций, чтобы поддерживать супрессию вируса и снизить риск вирусной отдачи (повторного повышения титра после первоначальной супрессии) и потенциального развития резистентности в случае пропуска запланированных доз.

После прекращения инъекционного применения препарата Рекамбис необходимо перейти на альтернативный, полностью супрессивный режим антиретровирусной терапии не позднее чем через месяц после введения последней дозы препарата Рекамбис при режиме дозирования 1 раз в 1 месяц или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата Рекамбис при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца (см. раздел 4.4.).

Препарат Рекамбис показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с каботегравиром, поэтому для определения рекомендуемой дозы каботегравира следует ознакомиться с информацией по его медицинскому применению.

Режим дозирования

Лечение препаратом Рекамбис может быть начато с вводной пероральной терапии или без нее (непосредственно с введения инъекции).

Терапия может быть начата с приема таблеток рилпивирин в качестве вводной пероральной терапии перед инъекционным применением препарата Рекамбис для оценки переносимости ридпивирин (см. таблицу 1) или непосредственно с введения препарата Рекамбис (см. таблицы 2 и 3, для режима дозирования 1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца, соответственно).

Вводная пероральная терапия

При использовании вводной пероральной терапии перед началом применения препарата Рекамбис, таблетки рилпивирин для приема внутрь вместе с таблетками каботегавира для приема внутрь следует принимать в течение примерно 1 месяца (не менее 28 дней) для оценки переносимости рилпивирин и каботегавира. Одну таблетку рилпивирин 25 мг следует принимать во время еды вместе с одной таблеткой каботегавира 30 мг 1 раз в сутки (см. таблицу 1).

Таблица 1 Схема вводной пероральной терапии у взрослых

Лекарственный препарат	Вводная пероральная терапия
	В течение одного месяца (не менее 28 дней), затем первое введение препарата ^a
Рилпивирин	25 мг 1 раз в сутки во время еды
Каботегавир	30 мг 1 раз в сутки

^a см. таблицу 2 для схемы применения 1 раз в 1 месяц и таблицу 3 для схемы применения 1 раз в 2 месяца.

Режим дозирования 1 раз в месяц

Первое введение препарата Рекамбис (900 мг, что соответствует 3 мл)

Введение первой дозы препарата Рекамбис проводится в последний день текущей антиретровирусной терапии или вводной пероральной терапии рилпивирин. Рекомендуемая доза препарата Рекамбис составляет 900 мг однократно. Рекомендуемая доза каботегавира – 600 мг однократно.

Последующее введение препарата Рекамбис (600 мг, что соответствует 2 мл)

Введение последующей дозы препарата Рекамбис проводится через месяц после его первого введения, и далее препарат вводится ежемесячно. Рекомендуемая доза препарата Рекамбис составляет 600 мг 1 раз в месяц. Рекомендуемая доза каботегавира – 400 мг 1 раз в месяц. Последующие дозы препарата Рекамбис и каботегавира могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 2 Рекомендуемая схема внутримышечных инъекций 1 раз в 1 месяц у взрослых пациентов

Лекарственный препарат	Первое введение препарата	Последующее введение
		Инъекции следует начать в последний день текущей антиретровирусной терапии, либо вводной пероральной терапии рилпивирином (в случае ее применения)
Рилпивирин	900 мг	600 мг
Каботегравир	600 мг	400 мг

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Первое и второе введение препарата Рекамбис с интервалом в 1 месяц (900 мг, что соответствует 3 мл)

Введение первой дозы препарата Рекамбис проводится в последний день текущей антиретровирусной терапии или вводной пероральной терапии рилпивирином. Рекомендуемая доза препарата Рекамбис составляет 900 мг однократно. Рекомендуемая доза каботегравира составляет 600 мг однократно. Через месяц вводится вторая доза препарата Рекамбис – 900 мг однократно. Рекомендуемая доза каботегравира составляет 600 мг однократно. Вторая доза препарата Рекамбис и каботегравира может быть введена в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Последующее введение препарата Рекамбис с интервалом 2 месяца (900 мг, что соответствует 3 мл)

Введение последующей дозы препарата Рекамбис проводится через 2 месяца после его второго введения, и далее препарат вводится каждые 2 месяца. Рекомендуемая доза препарата Рекамбис составляет 900 мг 1 раз в 2 месяца. Рекомендуемая доза каботегравира – 600 мг 1 раз в 2 месяца. Последующие дозы препарата Рекамбис и каботегравира могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 3 Рекомендуемая схема внутримышечных инъекций 1 раз в 2 месяца у взрослых пациентов

Лекарственный препарат	Первое и второе введение препарата	Последующее введение препарата
	<p>Инъекции следует начать в последний день текущей антиретровирусной терапии, либо вводной пероральной терапии рилпивирином (в случае ее применения). Через месяц следует ввести вторую начальную инъекцию.</p>	<p>Через 2 месяца после последнего введения начальной инъекции препарата и затем каждые 2 месяца</p>
Рилпивирин	900 мг	900 мг
Каботегравир	600 мг	600 мг

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в 1 месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в 1 месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца следует однократно ввести препарат Рекамбис в дозе 900 мг через 1 месяц после введения его последней дозы (600 мг); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 900 мг 1 раз в 2 месяца.

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в 1 месяц

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в 1 месяц следует ввести препарат Рекамбис в дозе 600 мг через 2 месяца после введения его последней дозы (900 мг); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 600 мг 1 раз в месяц.

Пропущенные дозы

Пациентам, пропустившим визит для проведения запланированной инъекции, следует провести повторную клиническую оценку, чтобы убедиться, что возобновление терапии остается целесообразным. Рекомендации по дозированию препарата после пропуска инъекции приведены в таблицах 4 и 5.

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в 1 месяц (замена не более 2-х последующих инъекций пероральной терапией)

Если пациент намерен пропустить запланированный визит, и следующий визит ожидается через 7 или более дней после запланированного визита, то для замены не более 2-х последующих инъекций можно назначить пероральную терапию: 25 мг рилпивирин и 30 мг каботегравира 1 раз в сутки.

Первую дозу этих препаратов пациенту следует принять через 1 месяц (± 7 дней) после инъекционного введения последней дозы препарата Рекамбис и каботегравира. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения пероральной терапии (см. таблицу 4).

Если пациент намерен пропустить более 2-х запланированных визитов (т.е. при его следующем визите с момента инъекционного введения последней дозы препарата Рекамбис и каботегравира пройдет более 2 месяцев), то следует начать альтернативную пероральную терапию (которая может включать рилпивирин перорально) через 1 месяц (± 7 дней) после инъекционного введения последней дозы препарата Рекамбис.

Таблица 4 Рекомендации по дозированию препарата Рекамбис после пропуска инъекций или отмены пероральной терапии при режиме дозирования 1 раз в 1 месяц

Время с момента последней инъекции	Рекомендации
≤ 2 месяцев	Как можно скорее возобновить инъекционное введение препарата в дозе 600 мг 1 раз в 1 месяц в соответствии с установленной схемой применения.
> 2 месяцев	Ввести препарат в дозе 900 мг, затем через 1 месяц продолжить инъекционное введение препарата в соответствии с установленной схемой применения – 600 мг 1 раз в месяц.

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца (замена одной предстоящей инъекции пероральной терапией)

Если пациент намерен пропустить запланированный визит, и следующий визит ожидается через 7 или более дней после запланированного визита, то для замены одной предстоящей инъекции можно назначить пероральную терапию: 25 мг рилпивирин и 30 мг каботегравира 1 раз в сутки.

Первую дозу этих препаратов пациенту следует принять через 2 месяца (± 7 дней) после инъекционного введения последней дозы препарата Рекамбис и каботегравира.

Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения пероральной терапии (см. таблицу 5).

Если пациент намерен пропустить более одного запланированного визита (т.е. пропущено более одной инъекции при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца), то следует начать альтернативную пероральную терапию (которая может включать рилпивирин перорально) через 2 месяца (\pm 7 дней) после инъекционного введения последней дозы препарата Рекамбис.

Таблица 5 Рекомендации по дозированию препарата Рекамбис после пропуска инъекций или отмены пероральной терапии при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца

Пропущенная инъекция	Время с момента последней инъекции	Рекомендации (все инъекции в дозе 900 мг)
2-я инъекция	≤ 2 месяцев	Как можно скорее возобновить инъекционное введение препарата в дозе 900 мг, затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
	> 2 месяцев	Ввести препарат в дозе 900 мг, затем через 1 месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 900 мг. Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
3-я инъекция или любая последующая	≤ 3 месяцев	Как можно скорее возобновить инъекционное введение препарата в дозе 900 мг, затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
	> 3 месяцев	Ввести препарат в дозе 900 мг, затем через 1 месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 900 мг. Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Информация о применении препарата Рекамбис у пациентов старше 65 лет ограничена. У пожилых пациентов коррекция дозы препарата Рекамбис не требуется (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности комбинацию препарата Рекамбис с сильным ингибитором изофермента СУР3А следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Пациенты с расчетным клиренсом креатинина < 50 мл/мин/1,73 м² не были включены в исследования фазы 3. Данные о пациентах на диализе отсутствуют, хотя различий в фармакокинетике в этой популяции не ожидается (см. раздел 5.2.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется, но у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести следует соблюдать осторожность. Препарат не изучался у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью); поэтому препарат Рекамбис не рекомендован для применения у данной категории пациентов (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рекамбис у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутримышечного введения.

Следует проявлять осторожность, чтобы избежать случайного введения препарата Рекамбис в кровеносный сосуд. Инъекцию следует вводить медленно (см. раздел 4.4.).

Перед введением препарата следует дать флакону нагреться до комнатной температуры (не выше 25°C), следует подождать не менее 15 минут.

Препарат Рекамбис должен вводиться медицинским работником. Инструкции по выполнению инъекции см. в разделе 6.6.

Препарат Рекамбис всегда следует назначать одновременно с каботегравиром в инъекциях. Инъекции препарата Рекамбис и каботегравира следует вводить в отдельные места в ягодичные области во время одного визита. Порядок инъекций значения не имеет.

При применении препарата Рекамбис медицинский работник должен учитывать индекс массы тела (ИМТ) пациента, чтобы убедиться, что длина иглы достаточна для достижения ягодичной мышцы.

Флакон необходимо крепко удерживать и тщательно встряхивать в течение не менее 10 секунд. Затем необходимо перевернуть флакон и проверить ресуспендируемость. Содержимое флакона должно быть однородным. Если суспензия неоднородна, необходимо повторить встряхивание флакона. Наличие мелких пузырьков воздуха является нормальным.

Инъекции следует вводить в вентро-ягодичные (рекомендуется) или дорсо-ягодичные участки.

4.3. Противопоказания

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

Препарат Рекамбис не следует использовать в комбинации со следующими лекарственными средствами, поскольку при одновременном применении вероятно значимое снижение концентрации рилпивирин в плазме (за счет индукции активности изофермента CYP3A), что может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Рекамбис (см. раздел 4.5.):

- противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- противотуберкулезные препараты: рифабутин, рифампицин, рифапентин
- глюкокортикоиды для системного применения: дексаметазон, кроме лечения однократной дозой
- препараты растительного происхождения: зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск резистентности после прекращения лечения

Для минимизации риска развития вирусной устойчивости необходимо назначить альтернативный, обеспечивающий полную вирусологическую супрессию, режим антиретровирусной терапии не позднее, чем через 1 месяц после введения последней дозы препарата Рекамбис, при режиме дозирования 1 раз в 1 месяц, или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата Рекамбис, при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца.

При подозрении на вирусологическую неудачу следует как можно скорее назначить альтернативный режим.

Длительно действующие свойства рилпивирина в инъекциях

Остаточные концентрации рилпивирина могут оставаться в системном кровотоке пациентов в течение длительных периодов времени (до 4 лет у некоторых пациентов), и их следует учитывать при отмене препарата Рекамбис (см. разделы 4.5., 4.6., 4.7., 4.9.).

Исходные факторы, связанные с вирусологической неудачей

Перед началом терапии необходимо принять во внимание, что по данным многофакторного анализа сочетание по крайней мере 2-х из следующих факторов может быть связано с повышенным риском вирусологической неудачи: мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, ВИЧ-1 подтип А6/А1 и индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Согласно имеющимся данным, вирусологическая неэффективность чаще возникает у таких пациентов при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца по сравнению с режимом дозирования 1 раз в месяц. В сомнительных случаях, когда пациенту перед началом лечения не проводились анализы на определение вирусной резистентности, следует соблюдать осторожность при наличии у пациента ИМТ ≥ 30 кг/м² или ВИЧ-1 подтипа А6/А1 (см. раздел 5.1.).

Постинъекционные реакции

Случайное внутривенное введение может привести к нежелательным явлениям (НЯ) из-за временно высоких концентраций в плазме. В клинических исследованиях сообщалось о серьезных постинъекционных реакциях в течение нескольких минут после инъекции рилпивирина. Эти реакции включали: одышку, бронхоспазм, возбуждение, спастическую боль в животе, сыпь/крапивницу, головокружение, приливы крови, потливость, онемение в полости рта, изменения артериального давления и боль (например, в спине и груди).

Данные реакции возникали очень редко и начинали разрешаться в течение нескольких минут после инъекции. Некоторым пациентам потребовалось назначение симптоматического лечения.

При приготовлении и применении препарата Рекамбис необходимо внимательно следовать информации в разделе 6.6. Необходимо осмотреть пациентов через небольшой промежуток времени (примерно через 10 минут) после инъекции. Если у пациента наблюдается реакция после инъекции, необходимо наблюдать и проводить его лечение в соответствии с клиническими показаниями.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Препарат Рекамбис следует использовать с осторожностью при совместном применении с лекарственными препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Применение рилпивирин в сверхтерапевтических дозах (75 и 300 мг один раз в день) перорально сопровождалось удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) (см. разделы 4.5., 4.8. и 5.2.). Использование рилпивирин в рекомендованной дозе 25 мг один раз в день не оказывает клинически значимого влияния на длину интервала QTc. Концентрации рилпивирин в плазме после инъекций препарата Рекамбис сопоставимы с таковыми при терапии рилпивирин перорально.

Ко-инфекция ВГВ/ВГС

Пациенты, ко-инфицированные вирусом гепатита В, были исключены из исследований с препаратом Рекамбис. Не рекомендуется начинать применение препарата Рекамбис у пациентов с ко-инфекцией вируса гепатита В. У пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита В, получавших рилпивирин перорально, частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов, получавших рилпивирин перорально, которые не были ко-инфицированы вирусом гепатита В. Для выбора методов лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ко-инфекцией вируса гепатита В, необходимо руководствоваться современными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции.

Имеются ограниченные данные о пациентах, ко-инфицированных вирусом гепатита С. У пациентов с ко-инфекцией вируса гепатита С, получавших рилпивирин перорально, частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов, получавших рилпивирин перорально, которые не были ко-инфицированы вирусом гепатита С. Фармакокинетическая экспозиция рилпивирин при пероральном и инъекционном введении у пациентов с ко-инфекцией была сопоставима с таковой у пациентов, не ко-

инфицированных вирусом гепатита С. Пациентам с ко-инфекцией вируса гепатита С рекомендуется мониторинг функции печени.

Взаимодействие с прочими лекарственными средствами

Препарат Рекамбис не следует назначать с другими антиретровирусными лекарственными препаратами, за исключением каботегавира в инъекциях для лечения инфекции ВИЧ-1 (см. раздел 4.5.).

Беременность

Данные относительно применения препарата Рекамбис у беременных женщин ограничены. Препарат Рекамбис не рекомендуется во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении рилпивирин перорально в дозе 25 мг один раз в день во время беременности сообщалось о снижении экспозиции препарата. В исследованиях 3 фазы снижение экспозиции рилпивирин, применяемого перорально, сопоставимое с таковым, наблюдаемым во время беременности, приводило к повышению риска вирусологической неэффективности терапии, поэтому необходимо тщательно контролировать вирусную нагрузку. В качестве альтернативы, следует рассмотреть вопрос о переходе на терапию другим антиретровирусным препаратом (см. разделы 4.6., 5.1. и 5.2.).

Синдром реактивации иммунитета

В начале применения комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать клинически тяжелые состояния или обострение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Любые воспалительные симптомы следует оценивать и назначать лечение при необходимости. При развитии синдрома реактивации иммунитета сообщалось о возникновении аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако время до начала подобных нежелательных реакций существенно варьирует, эти явления могут возникать через несколько месяцев после начала лечения.

Передача ВИЧ

Хотя было доказано, что эффективная вирусная супрессия на фоне антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи вируса половым путем, остаточный риск не может быть исключен. В целях предотвращения такой передачи необходимо принимать меры предосторожности в соответствии с национальными руководствами.

Оппортунистические инфекции

Пациенты должны быть проинформированы, что препарат Рекамбис или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию, и могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением врача, имеющего опыт лечения заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Вспомогательные вещества

В одной инъекции препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет сказать, что препарат практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Рекамбис в комбинации с кабогравиром для инъекций предназначен для использования в качестве полной схемы лечения ВИЧ-1-инфекции и не должен назначаться с другими антиретровирусными лекарственными препаратами для лечения ВИЧ-1. Поэтому информация о лекарственном взаимодействии с другими антиретровирусными лекарственными препаратами не предоставляется. С точки зрения лекарственного взаимодействия нет ограничений на использование других антиретровирусных препаратов после отмены препарата Рекамбис.

Для вводной пероральной терапии рилпивирин и в случае замены пропущенных доз приемом рилпивирин перорально смотрите информацию о лекарственных взаимодействиях в Инструкции по медицинскому применению/Общей характеристике лекарственного препарата рилпивирин, применяемого перорально.

Лекарственные препараты, которые влияют на экспозицию рилпивирин

Рилпивирин в основном метаболизируется цитохромом P450 CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие активность изофермента CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирин (см. раздел 5.2.). При одновременном применении рилпивирин и лекарственных препаратов, индуцирующих активность изофермента

СУР3А, наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме крови, что может приводить к снижению терапевтического эффекта рилпивирин.

При совместном применении рилпивирин с лекарственными средствами, ингибирующими активность изофермента СУР3А, отмечалось повышение концентрации рилпивирин в плазме крови.

При применении рилпивирин перорально ингибиторы протонной помпы противопоказаны (см. Инструкцию по медицинскому применению/Общую характеристику лекарственного препарата рилпивирин, применяемого перорально).

Лекарственные препараты, на которые воздействует применение рилпивирин

Рилпивирин вряд ли окажет клинически значимое влияние на экспозицию лекарственных препаратов, метаболизируемых ферментами СУР.

Рилпивирин ингибирует активность Р-гликопротеина (Pgp) *in vitro* (значение IC₅₀ составляет 9,2 мкМ). В клиническом исследовании рилпивирин перорально (25 мг один раз в сутки) существенно не влиял на фармакокинетику дигоксина.

Рилпивирин является ингибитором транспортера МАТЕ-2К *in vitro*, при этом значение IC₅₀ составляет <2,7 нМ. Клиническая значимость этого ингибирования неизвестна.

Таблица взаимодействий

Отдельные установленные и теоретические взаимодействия между рилпивирин и совместно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в таблице 6 и основаны на исследованиях, проведенных с рилпивирин перорально, или являются потенциальными лекарственными взаимодействиями, которые могут иметь место (увеличение обозначено как «↑», уменьшение как «↓», без изменений как «↔»), неприменимо как «н/п», доверительный интервал как «ДИ»).

Таблица 6 Взаимодействия и рекомендации относительно дозы при совместном применении с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты и их терапевтические группы	Взаимодействие Изменение геометрической средней (%) ^Ω	Рекомендации относительно совместного приема
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Каботегравир	каботегравир AUC ↔ каботегравир C _{min} ↔	Коррекция дозы не требуется.

	каботегравир $C_{max} \leftrightarrow$ рилпивирин AUC \leftrightarrow рилпивирин $C_{min} \downarrow 8\%$ рилпивирин $C_{max} \leftrightarrow$	
Рибавирин	Не изучено. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.	Коррекция дозы не требуется.
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучено. Возможно значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изоферментов CYP3A)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с этими противосудорожными средствами, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3.).
АЗОЛОВЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Кетоконазол*# 400 мг один раз в сутки	кетоконазол AUC $\downarrow 24\%$ кетоконазол $C_{min} \downarrow 66\%$ кетоконазол $C_{max} \leftrightarrow$ (индукция CYP3A из-за высокой дозы рилпивирин в исследовании) рилпивирин AUC $\uparrow 49\%$ рилпивирин $C_{min} \uparrow 76\%$ рилпивирин $C_{max} \uparrow 30\%$ (ингибирование изоферментов CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.

Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не изучено. Совместное применение препарата Рекамбис и азольных противогрибковых препаратов может вызывать повышение концентрации рилпивирин в плазме крови. (ингибирование изоферментов CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин*# 300 мг один раз в сутки	рифабутин AUC ↔ рифабутин C _{min} ↔ рифабутин C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C _{max} ↔	Препарат Рекамбис не должен применяться в комбинации с рифабутином, поскольку не установлены конкретные рекомендации по дозировке. Совместное применение, вероятно, приведет к снижению терапевтической эффективности рилпивирин (см. раздел 4.3.).
300 мг один раз в сутки (+ 25 мг рилпивирин один раз в день)	рилпивирин AUC ↓ 42% рилпивирин C _{min} ↓ 48% рилпивирин C _{max} ↔ 31 %	
300 мг один раз в сутки (+ 50 мг рилпивирин один раз в день)	рилпивирин AUC ↑ 16%* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↑ 43 %* *в сравнении с применением только рилпивирин 25 мг один раз в день	

	(индукция изоферментов СYP3A)	
Рифампицин*# 600 мг один раз в сутки	рифампицин AUC ↔ рифампицин C _{min} н/п рифампицин C _{max} : ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9 % 25-дезацетил-рифампицин C _{min} н/п 25-дезацетил-рифампицин C _{max} ↔ рилпивириин AUC ↓ 80% рилпивириин C _{min} ↓ 89% рилпивириин C _{max} ↓ 69% (индукция изоферментов СYP3A)	Рилпивириин не должен применяться в комбинации с рифампицином, поскольку совместное применение, вероятно, приведет к снижению терапевтической эффективности рилпивириина (см. раздел 4.3.).
Рифапентин	Не изучено. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивириина в плазме крови. (индукция изоферментов СYP3A)	Рилпивириин не должен применяться в комбинации с рифапентином, поскольку совместное применение, вероятно, приведет к снижению терапевтической эффективности рилпивириина (см. раздел 4.3.).
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Не изучено. Ожидается повышение экспозиции рилпивириина. (ингибирование изоферментов СYP3A)	Если имеется возможность, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов, например, азитромицина.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ		
<p>Дексаметазон (системная терапия, кроме терапии однократной дозой)</p>	<p>Не изучено. Ожидается дозозависимое снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изоферментов CYP3A)</p>	<p>Рилпивирин не следует применять в сочетании с системным дексаметазоном (за исключением разовой дозы), поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3.). Следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов, особенно при длительной терапии.</p>
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
<p>Метадон* 60-100 мг один раз в день, индивидуализированная доза</p>	<p>R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C_{min} ↓ 22% R(-) метадон C_{max} ↓ 14% рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C_{min} ↔* рилпивирин C_{max} ↔* * на основании исторического контроля</p>	<p>Коррекция дозы не требуется при назначении совместного применения метадона и рилпивирин. Однако рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием пациента, поскольку некоторым пациентам может потребоваться коррекция поддерживающей дозы метадона.</p>
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
<p>Дигоксин*</p>	<p>дигоксин AUC ↔ дигоксин C_{min} н/п дигоксин C_{max} ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
<p>Метформин*</p>	<p>метформин AUC ↔ метформин C_{min} н/п метформин C_{max} ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучено. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме крови. (индукция изоферментов СУР3А)	Рилпивирин не должен применяться в комбинации с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, поскольку совместное применение может привести к потере терапевтического эффекта рилпивирин (см. раздел 4.3.).
НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол* [#] 500 мг, однократная доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C _{min} н/п парацетамол C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 26% рилпивирин C _{max} ↔	Коррекция дозы не требуется.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол* 0,035 мг один раз в сутки Норэтиндрон* 1 мг один раз в сутки	этинилэстрадиол AUC ↔ этинилэстрадиол C _{min} ↔ этинилэстрадиол C _{max} ↑ 17% норэтиндрон AUC ↔ норэтиндрон C _{min} ↔ норэтиндрон C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↔* * на основании исторического контроля	Коррекция дозы не требуется.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин* [#] 40 мг один раз в сутки	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C _{min} ↓ 15% аторвастатин C _{max} ↑ 35% рилпивирин AUC ↔	Коррекция дозы не требуется.

	рилпивирин C_{min} ↔ рилпивирин C_{max} ↓ 9%	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)		
Силденафил*# 50 мг, однократная доза	силденафил AUC ↔ силденафил C_{min} н/п силденафил C_{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C_{min} ↔ рилпивирин C_{max} ↔	Коррекция дозы не требуется.
Варденафил Тадалафил	Не изучено.	Коррекция дозы не требуется.

^Ω % увеличение / уменьшение на основе исследований лекарственного взаимодействия с рилпивирином перорально.

* Взаимодействие между рилпивирином и лекарственным средством оценивалось в клиническом исследовании. Все другие указанные лекарственные взаимодействия являются прогнозируемыми.

В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышающая рекомендованную дозу рилпивирина для оценки максимального эффекта на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата. Указания по дозированию применимы к рекомендованной дозе рилпивирина 25 мг один раз в день.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Применение рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг один раз в день не оказывает клинически значимого влияния на длину интервала QTc. Концентрации рилпивирина в плазме после инъекций препарата Рекамбис в рекомендованной дозе 600 мг ежемесячно или 900 мг каждые 2 месяца сопоставимы с таковыми, достигнутыми при приеме рилпивирина перорально в дозе 25 мг 1 раз в сутки. В исследовании с участием здоровых добровольцев применение рилпивирина в сверхтерапевтических дозах (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) сопровождалось удлинением интервала QTc на ЭКГ (см. раздел 5.1.). Препарат Рекамбис следует применять с осторожностью при совместном применении с лекарственными препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Влияние препарата Рекамбис на беременность у человека неизвестно.

Умеренное количество данных о применении рилпивирин перорально у беременных женщин (от 300 до 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие пороков развития или токсичности рилпивирин для плода/новорожденного.

Исследование у 19 беременных женщин, получавших рилпивирин перорально в сочетании с фоновой схемой во втором и третьем триместрах и в послеродовом периоде, показало более низкую экспозицию рилпивирин перорально во время беременности, поэтому следует тщательно контролировать вирусную нагрузку при применении препарата Рекамбис во время беременности.

Исследования на животных не указывают на репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.).

Препарат Рекамбис не рекомендуется применять в период беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Следует рассмотреть альтернативный режим перорального приема в соответствии с действующими рекомендациями по лечению. После отмены препарата Рекамбис у некоторых пациентов рилпивирин может оставаться в системном кровотоке до 4 лет (см. раздел 4.4.).

Грудное вскармливание

На основе данных, полученных на животных, ожидается, что рилпивирин будет выделяться с грудным молоком, однако это не было подтверждено на людях. У некоторых пациентов после отмены препарата Рекамбис рилпивирин может присутствовать в грудном молоке до 4 лет.

Матерям, инфицированным ВИЧ, ни при каких обстоятельствах не рекомендуется кормить своего ребенка грудью во избежание передачи ВИЧ.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии рилпивирин на фертильность человека. В исследованиях на животных не было обнаружено клинически значимого воздействия на фертильность (см. раздел 5.3.).

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

Пациентов следует проинформировать о том, что при лечении препаратом Рекамбис могут возникнуть утомляемость, головокружение и сонливость (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НЯ при применении каждый месяц были реакции в месте инъекции (до 84%), головная боль (до 12%) и гипертермия (10%).

Наиболее частыми НЯ при применении каждые 2 месяца были реакции в месте инъекции (76%), головная боль (7%) и гипертермия (7%).

Табличное резюме нежелательных реакций

НЯ, идентифицированные для рилпивирин и/или каботегравир, перечислены по классам системы органов (КСО) и частоте (см. таблицу 7). Частота развития нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 7 Сводная таблица нежелательных реакций¹

Класс систем органов (КСО) согласно Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности (MedDRA)	Категория частоты	НЯ для комбинации рилпивирин + каботегравир
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Снижение количества лейкоцитов ² , снижение гемоглобина ² , снижение количества тромбоцитов ²
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Синдром реактивации иммунитета ²
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Повышение уровня общего холестерина (натоцак) ² , повышение уровня холестерина ЛПНП (натоцак) ²
	Часто	Снижение аппетита ² , повышение уровня триглицеридов (натоцак) ²
Нарушения психики	Часто	Депрессия, тревожность, необычные сновидения, бессонница, нарушение сна ² , сниженное настроение ²

Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Сонливость, вазовагальные реакции (в ответ на инъекции)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Повышенная панкреатическая амилаза ²
	Часто	Тошнота, рвота, боль в животе ³ , метеоризм, диарея, дискомфорт в животе ² , сухость во рту ² , повышенная липаза ²
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатотоксичность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь ⁴
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Реакции в месте инъекции (боль и дискомфорт, узелки, уплотнение), гипертермия ⁵
	Часто	Реакции в месте инъекции (отек, эритема, прурит, синяки, потепление, гематома), утомляемость, астения, недомогание
	Нечасто	Реакции в месте инъекции (целлюлит, абсцесс, анестезия, кровотечение, изменение цвета)
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Увеличение массы тела
	Нечасто	Повышение уровня трансаминаз, повышение уровня билирубина

¹ Частота выявленных НЯ основывается на всех зарегистрированных случаях явлений и не ограничивается теми, которые, по мнению исследователя, имеют возможную связь.

² Дополнительные побочные реакции, наблюдаемые при приеме рилпивирин перорально в других исследованиях.

³ Боль в животе включает следующие сгруппированные термины предпочтительного употребления MedDRA: боль в животе, боль в верхней части живота.

⁴ Сыпь включает следующие сгруппированные термины предпочтительного употребления MedDRA: сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, морбиллиформная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь (прурит).

⁵ Гипертермия включает следующие сгруппированные термины предпочтительного употребления MedDRA: гипертермия, ощущение жара, повышение температуры тела. Большинство случаев гипертермии отмечались в течение первой недели после инъекций.

Общий профиль безопасности на 96-й и 124-й неделе в исследовании FLAIR соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся на 48-й неделе, без каких-либо новых данных по безопасности. В расширенной фазе исследования FLAIR начало терапии со схемы инъекций рилпивирин плюс каботегравир без вводной пероральной терапии (начало терапии непосредственно с инъекции) не было связано с какими-либо новыми проблемами безопасности, связанными с исключением вводной пероральной терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте инъекции (РМИ)

До 1% пациентов прекратили лечение инъекциями рилпивирин и каботегравира из-за РМИ.

Реакции в месте инъекции, как правило, были легкими (степень 1, 70-75% пациентов) или умеренными (степень 2, 27-36% пациентов). У 3-4% участников отмечены тяжелые (степень 3) РМИ. Медиана продолжительности РМИ составляла 3 дня. Процент пациентов, сообщающих о РМИ, со временем уменьшался.

Увеличение массы тела

На 48-й неделе у пациентов в исследованиях фазы 3 FLAIR и ATLAS, которые получали рилпивирин плюс каботегравир, медиана увеличения массы тела составила 1,5 кг; у пациентов, продолжающих текущую антиретровирусную терапию (тАРТ), медиана увеличения массы тела составила 1,0 кг (объединенный анализ).

В индивидуальных исследованиях FLAIR и ATLAS медиана увеличения массы тела в группах рилпивирин плюс каботегравир составляла 1,3 кг и 1,8 кг соответственно, по сравнению с 1,5 кг и 0,3 кг в группах тАРТ.

Через 48-й недель в исследовании ATLAS-2M, медиана увеличения массы тела как при ежемесячном дозировании, так и при дозировании каждые 2 месяца для комбинации рилпивирин плюс каботегравир составила 1,0 кг.

Изменения в лабораторных биохимических показателях

Повышенные уровни трансаминаз (АЛТ/АСТ) наблюдались у пациентов, получавших рилпивирин плюс каботегравир во время клинических исследований. Эти повышения в первую очередь были связаны с острым вирусным гепатитом. У нескольких пациентов, получавших рилпивирин перорально плюс пероральный каботегравир, наблюдалось повышение уровня трансаминаз, связанное с подозрением на гепатотоксичность, связанную с лекарственным препаратом; эти изменения были обратимы после прекращения лечения.

Небольшое непрогрессирующее увеличение общего билирубина (без клинической желтухи) наблюдалось при лечении рилпивирином плюс каботегравир. Эти изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкуренцию между каботегравиром и неконъюгированным билирубином за общий путь выведения (UGT1A1).

Повышение липазы наблюдали во время клинических исследований комбинации рилпивирин плюс каботегравир. Повышение уровня липазы 3 и 4 степени происходило чаще при приеме рилпивирин плюс каботегравир по сравнению с тАРТ. Данные повышения обычно протекали бессимптомно и не приводили к отмене рилпивирин плюс каботегравир. В исследовании ATLAS-2M был зарегистрирован один случай летального панкреатита с повышением липазы 4 степени и сопутствующими факторами (включая панкреатит в анамнезе), для которого нельзя было исключить причинную связь с курсом инъекций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Республика Казахстан

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30
Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А.Иманова, д. 13
Тел.: + 7 (7172) 78-98-28
Эл. почта: pdlc@dari.kz
Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Тел.: +375 17 231-85-14, +375 17 354-53-53
Эл. почта: rceth@rceth.by
Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82
Эл. почта: admin@pharm.am
Сайт: <http://pharm.am>

Кыргызская республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Тел.: (996) 312 21-92-86
Эл. почта: idlsmi@pharm.kg
Сайт: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

В настоящее время имеется ограниченный объем данных о случаях передозировки препаратом Рекамбис. В случае передозировки пациенту следует проводить

поддерживающее лечение в соответствии с клиническими показаниями с мониторингом жизненно важных функций и ЭКГ (интервал QT), если это необходимо. Поскольку рилпивирин обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, маловероятно, что диализ приведет к значительному выведению данной активной субстанции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AG05

Механизм действия

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Рилпивирин не ингибирует α -, β - и γ -полимеразы клеточной ДНК человека.

Антивирусная активность в исследованиях *in vitro*

Рилпивирин проявляет активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа на остро инфицированной Т-клеточной линии с медианой значения EC_{50} для ВИЧ-1/ШВ 0,73 нМ (0,27 нг/мл). Хотя *in vitro* рилпивирин демонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со значениями EC_{50} в диапазоне от 2 510 до 10 830 нМ (от 920 до 3970 нг/мл), в отсутствии клинических данных не рекомендуется лечение инфекции ВИЧ-2 рилпиверином.

Рилпивирин также демонстрировал противовирусную активность в отношении широкого спектра первичных изолятов штаммов ВИЧ-1 группы М (подтип А, В, С, D, F, G, H) со значениями EC_{50} в диапазоне от 0,07 до 1,01 нМ (от 0,03 до 0,37 нг/мл) и первичных изолятов группы О со значениями EC_{50} в диапазоне от 2,88 до 8,45 нМ (от 1,06 до 3,10 нг/мл).

Резистентность

Принимая во внимание все доступные данные *in vitro* и данные *in vivo*, полученные с рилпиверином перорально у ранее не получавших лечение пациентов, следующие мутации, связанные с резистентностью, если присутствуют на исходном уровне, могут влиять на

активность рилпивирин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, и комбинация L100I и K103N.

Клеточная культура

Резистентные к рилпивирину и к ННИОТ штаммы выделялись на клеточных культурах из диких типов ВИЧ-1 различной природы и подтипов. Наиболее часто наблюдались такие связанные с резистентностью мутации, как L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

Пациенты с вирусологической супрессией:

Число пациентов, которые соответствовали критериям подтвержденной вирусологической неудачи (ПтВН), было низким в объединенных исследованиях фазы 3 ATLAS и FLAIR. До 48-й недели наблюдалось 7 ПтВН при применении рилпивирин плюс каботегравир (7/591, 1,2%) и 7 ПтВН при текущем режиме антиретровирусной терапии (7/591, 1,2%). В группе рилпивирин плюс каботегравир в объединенном анализе у 5/591 (0,8%) пациентов наблюдалось развитие резистентности: 5/591 (0,8%) и 4/591 (0,7%) с мутациями, связанными с резистентностью к рилпивирину (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] или E138K [n = 2]) и/или каботегравир (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] или N155H [n = 1]), соответственно. 4 ПтВН на каботегравир плюс рилпивирин в исследовании FLAIR имели подтип A1 ВИЧ-1 (n = 3) или AG (n = 1). Один пациент с ПтВН в исследовании FLAIR ни разу не получил инъекцию. Три ПтВН на каботегравир плюс рилпивирин в исследовании ATLAS имели ВИЧ-1 подтипа A, A1 или AG. В 2 из этих 3 ПтВН мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, наблюдаемые при вирусологической неудаче, также наблюдались на исходном уровне в ДНК ВИЧ-1 мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК).

В исследовании ATLAS-2M 10 пациентов соответствовали критериям ПтВН до 48-й недели: 8 из 522 пациентов (1,5%) в группе Q8W (дозирование каждые 2 месяца) и 2 из 523 (0,4%) в группе Q4W (дозирование каждый месяц). В группе Q8W 5/522 (1,0%) имели развитие резистентности: 4/522 (0,8%) и 5/522 (1,0%) с мутациями, связанными с резистентностью к рилпивирину (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] или Y188L [n = 1]) и/или каботегравир (Q148R [n = 3] или N155H [n = 4]), соответственно. В группе Q4W 2/523 (0,4%) имели развитие резистентности: 1/523 (0,2%) и 2/523 (0,4%) имели мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) и/или каботегравир (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] или N155H [n = 1]), соответственно. На исходном уровне в группе Q8W у 5 пациентов наблюдались мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, и у 1 из этих пациентов наблюдалась мутация, связанная

с резистентностью к каботегравиру. Ни у одного из пациентов в группе Q4W на исходном уровне не наблюдалось никаких мутаций, связанных с резистентностью к рилпивирину или каботегравиру. 10 ПтВН на каботегравир плюс рилпивирин в исследовании ATLAS-2M имели подтип ВИЧ-1 А (n = 1), А1 (n = 2), В (n = 4), С (n = 2) или комплекс (n = 1).

Перекрестная резистентность

Сайт-специфический ННИОТ мутантный вирус

В панели из 67 рекомбинантных лабораторных штаммов ВИЧ-1 с одной мутацией в положениях RT, связанной с резистентностью к ННИОТ, включая наиболее часто встречающиеся К103N и Y181C, рилпивирин продемонстрировал противовирусную активность против 64 (96%) этих штаммов. Мутации в одном кодоне, связанными с резистентностью к рилпивирину, включали: К101P, Y181I и Y181V. Наличие только мутации К103N не приводило к снижению чувствительности к рилпивирину, однако комбинация мутаций К103N и L100I была связана с 7-кратным снижением чувствительности к рилпивирину.

Рекомбинантные клинические изоляты

Рилпивирин сохранил чувствительность (кратность изменения \leq биологическое граничное значение) к 62% из 4786 рекомбинантных клинических изолятов ВИЧ-1, резистентных к эфавирензу и/или невирапину.

Пациенты с вирусологической супрессией

На 48 неделе анализа исследований фазы 3 ATLAS и FLAIR, 5/7 ПтВН имели фенотипическую резистентность к рилпивирину при вирусологической неудаче. Среди этих 5 пациентов наблюдалась фенотипическая перекрестная резистентность к эфавирензу (n = 4), этравирину (n = 3) и невирапину (n = 4).

Влияние на показатели электрокардиограммы

В рандомизированном, контролируемом при помощи плацебо и активного контроля (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) перекрестном исследовании с участием 60 здоровых взрослых с 13 измерениями в течение 24 часов в равновесном состоянии не было показано никакого влияния на интервал QTcF для рилпивирин перорально в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день. Концентрации рилпивирин в плазме после инъекций препарата Рекамбис сопоставимы с таковыми, достигнутыми при приеме рилпивирин перорально в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Препарат Рекамбис в рекомендованной

дозе 600 мг один раз в месяц или 900 мг каждые 2 месяца не оказывает клинически значимого влияния на длину интервала QTc.

При применении рилпивирин в сверхтерапевтических дозах 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день у здоровых взрослых добровольцев, максимальные средние, согласованные по времени (95% верхний предел доверительного интервала) различия в интервале QTcF в сравнении с плацебо после исходной коррекции составляли 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) мс соответственно. Применение рилпивирин в дозе 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день в равновесном состоянии приводило к тому, что средние показатели C_{max} были примерно в 4,4 и 11,6 раз соответственно выше средних равновесных показателей C_{max} , наблюдаемых при применении препарата Рекамбис в рекомендованной дозе 600 мг ежемесячно. Применение рилпивирин в дозе 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день в равновесном состоянии приводило к тому, что средние показатели C_{max} были примерно в 4,1 и 10,7 раз, соответственно, выше средних равновесных показателей C_{max} , наблюдаемых при применении препарата Рекамбис в рекомендованной дозе 900 мг один раз в 2 месяца.

Клиническая эффективность и безопасность

Дозирование 1 раз в месяц

Эффективность препарата Рекамбис плюс каботегравир в инъекциях оценивалась в двух рандомизированных, многоцентровых, активно-контролируемых, параллельных, открытых исследованиях не меньшей эффективности фазы 3, FLAIR (201584) и ATLAS (201585). Первичный анализ был проведен после того, как все пациенты завершили визит на 48-й неделе или преждевременно прекратили участие в исследовании.

Пациенты с вирусологической супрессией (на предыдущей схеме лечения на основе долутегавира в течение 20 недель)

В исследовании FLAIR, 629 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), получали ингибитор переноса цепи интегразой (ИНИ) долутегравир в течение 20 недель (или долутегравир/абакавир/ламивудин или долутегравир + 2 других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы, если пациенты были HLA-B*5701 положительными). Пациенты, которые имели вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ-1 <50 копий на мл, n = 566), затем были рандомизированы (1:1) для получения схемы рилпивирин плюс каботегравир, или оставались на тАРТ. Пациенты, рандомизированные для получения схемы рилпивирин плюс каботегравир, начали лечение с вводной пероральной терапии каботегравиром (30 мг) и рилпивирин (25 мг) в таблетках один раз в день в течение не менее 4 недель с последующим лечением каботегравиром в инъекциях

(месяц 1: 600 мг, месяц 2 и далее: инъекция 400 мг) плюс рилпивирин в инъекциях (месяц 1: инъекция 900 мг, месяц 2 и далее: инъекция 600 мг), ежемесячно, до 96 недель.

Пациенты с вирусологической супрессией (стабильные при предшествующей АРТ в течение не менее 6 месяцев)

В исследовании ATLAS, 616 ВИЧ-1-инфицированных, имеющих опыт применения АРТ и вирусологически подавленных (в течение не менее 6 месяцев) пациентов (РНК ВИЧ-1 <50 копий на мл) были рандомизированы (1:1) и получали или режим рилпивирин плюс каботегравир, или оставались на тАРТ. Пациенты, рандомизированные для получения режима рилпивирин плюс каботегравир, начали лечение с вводной пероральной терапии каботегравиром (30 мг) и рилпивирин (25 мг) в таблетках один раз в день в течение не менее 4 недель с последующим лечением каботегравиром в инъекциях (месяц 1: 600 мг, со 2-го месяца: инъекция 400 мг) плюс рилпивирин в инъекциях (месяц 1: инъекция 900 мг, со 2-го месяца: инъекция 600 мг), ежемесячно, в течение дополнительных 44 недель. В исследовании ATLAS 50%, 17% и 33% пациентов получали ННИОТ, ИП или ИнИ (соответственно) в качестве исходного третьего класса препаратов до рандомизации, что было одинаковым для разных групп лечения.

Объединенные исследования фазы 3

Исходно в объединенном анализе в группе рилпивирин плюс каботегравир медианный возраст пациентов составлял 38 лет, 27% были женщинами, 27% были не европейской расы, 1% имел возраст ≥ 65 лет и 7% имели число CD4 + клеток менее 350 клеток на мм^3 ; эти характеристики были в целом сопоставимыми между исследуемыми группами.

Первичной конечной точкой обоих исследований был процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа для популяции ITT-E).

В объединенном анализе двух исследований фазы 3 рилпивирин плюс каботегравир не уступал тАРТ в проценте пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл (1,9% и 1,7%, соответственно) на 48-й неделе. Скорректированная разница между рилпивирин плюс каботегравир и тАРТ (0,2; 95% ДИ: -1,4, 1,7) соответствовала критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95% ДИ ниже 4%) (см. таблицу 8).

Первичная конечная точка и другие исходы на 48-й неделе, включая исходы по основным исходным факторам, для исследований FLAIR, ATLAS, и объединенные данные показаны в таблице 8 и таблице 9.

Таблица 8 Вирусологические результаты рандомизированного лечения в исследованиях FLAIR и ATLAS на 48-й неделе (одномоментный анализ)

	FLAIR		ATLAS		Объединенные данные	
	RPV+ CAB N = 283	тАРТ N = 283	RPV+ CAB N = 308	тАРТ N = 308	RPV+ CAB N = 591	тАРТ N = 591
РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Разница между вариантами лечения % (95% ДИ)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Разница между вариантами лечения % (95% ДИ)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Отсутствие данных о вирусологическом ответе на 48-й неделе	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Причины</u>						
Досрочное прекращение участия в исследовании /исследуемой терапии по причине развития НЯ или смерти пациента	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Досрочное прекращение участия в исследовании/исследуемой терапии по другим причинам	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Включен в исследование, но данные упущены в интервале	0	0	0	0	0	0

* С поправкой на исходные факторы стратификации.

† Включает пациентов, которые прекратили терапию из-за недостаточной эффективности, прекратили терапию, но не достигли супрессии.

N = количество пациентов в каждой группе лечения, ДИ = доверительный интервал, тАРТ = текущая антиретровирусная терапия, RPV = рилпивирин, САВ = каботегравир.

Таблица 9 Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе для основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Обобщенные данные из исследований FLAIR и ATLAS	
		RPV+CAV N = 591 n/N (%)	тАРТ N = 591 n/N (%)
CD4+ на исходном уровне (клеток/мм ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 и < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Пол	Мужчины	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Женщины	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Раса	Представители европеоидной расы	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Представители негроидной расы или афроамериканцы	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Азиаты/другое	0/52	0/48
ИМТ	< 30 кг/м ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 кг/м ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Возраст (годы)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Исходная противовирусная терапия при рандомизации	ИП	1/51 (2,0)	0/54
	ИНИ	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ННИОТ	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

ИМТ = индекс массы тела, ИП = ингибитор протеазы, ИНИ = ингибитор интегразы, ННИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, RPV = рилпивирин, САВ = каботегравир, тАРТ = текущая антиретровирусная терапия.

В исследованиях FLAIR и ATLAS различия между вариантами лечения по исходным характеристикам (количество CD4+, пол, возраст, раса, ИМТ, класс третьего препарата в составе исходного режима лечения) были сопоставимы.

Неделя 96 исследования FLAIR

В исследовании FLAIR через 96 недель результаты оставались совместимыми с результатами через 48 недель. Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл в группах рилпивирин плюс каботегравир (n = 283) и тАРТ (n = 283) составлял 3,2% и 3,2%, соответственно (скорректированная разница между препаратом Рекамбис плюс каботегравир и тАРТ [0,0; 95% ДИ: -2,9, 2,9]). Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови <50 копий/мл в группе Рекамбис плюс каботегравир и тАРТ составил 87% и 89%, соответственно (скорректированная разница между препаратом Рекамбис плюс каботегравир и тАРТ [-2,8; 95% ДИ: -8,2, 2,5]).

Неделя 124 исследования FLAIR начало терапии с инъекции по сравнению с началом терапии с вводной пероральной терапии

В исследовании FLAIR оценка безопасности и эффективности была выполнена на 124-й неделе у пациентов, выбранных для переключения на 100-й неделе с терапии абакавир/долутегравир/ламивудин на терапию рилпивирин плюс каботегравир в расширенной фазе исследования, с или без вводной пероральной терапии, и составляющих группу с вводной пероральной терапией и группу с началом терапии непосредственно с инъекции.

На 124-й неделе процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл был 1/121 (0,8%) и 1/111 (0,9%) в группе с вводной пероральной терапии и группе с началом терапии непосредственно с инъекции, соответственно. Процент вирусологической супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) был идентичен в группе с вводной пероральной терапии (113/121 [93,4%]) и в группе с началом терапии непосредственно с инъекции (110/111 [99,1%]).

Дозирование каждые 2 месяца

Пациенты с вирусологической супрессией (стабильные на предшествующей АРТ в течение не менее 6 месяцев)

Эффективность и безопасность рилпивирин в инъекциях, вводимых каждые 2 месяца, оценивалась в одном рандомизированном, многоцентровом, параллельном, открытом исследовании не меньшей эффективности, ATLAS-2M (207966) фазы 3b. Первичный анализ

был проведен после того, как все пациенты завершили свой визит на 48-й неделе или преждевременно прекратили исследование.

В исследовании ATLAS-2M было рандомизировано 1045 ВИЧ-1 инфицированных пациентов с предшествующей АРТ и вирусологической супрессией (1:1), которым вводили рилпивирин плюс каботегравир в инъекциях каждые 2 месяца или ежемесячно. Пациенты, первоначально не получавшие лечения каботегравиром/рилпивирин, получали вводную пероральную терапию, включающую одну таблетку рилпивирин (25 мг) плюс одна таблетка каботегравира (30 мг) ежедневно в течение не менее 4 недель. Пациенты, рандомизированные для ежемесячных инъекций рилпивирин (месяц 1: инъекция 900 мг, месяц 2 и далее: инъекция 600 мг) и каботегравира (месяц 1: инъекция 600 мг, месяц 2 и далее: инъекция 400 мг), получали лечение в течение дополнительных 44 недель. Пациенты, рандомизированные для инъекций рилпивирин каждые 2 месяца (инъекция 900 мг в месяц 1, 2, 4 и каждые 2 месяца после этого) и инъекций каботегравира (инъекция 600 мг в месяц 1, 2, 4 и каждые 2 месяца после этого), получали лечение в течение 44 дополнительных недель. До рандомизации 63%, 13% и 24% пациентов получали рилпивирин плюс каботегравир в течение 0 недель, от 1 до 24 недель и > 24 недель, соответственно.

Исходно медианный возраст пациентов составлял 42 года, 27% составляли женщины, 27% не были европейской расы, 4% имели возраст ≥ 65 лет и 6% имели число CD4+ клеток менее 350 клеток на мм³; эти характеристики были в целом сопоставимыми между исследуемыми группами.

Первичной конечной точкой в исследовании ATLAS-2M был процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа для популяции ИТТ-Е).

В исследовании ATLAS-2M рилпивирин плюс каботегравир, вводимые каждые 2 месяца, не уступали каботегравир и рилпивирин, вводимым каждый месяц, в отношении процента пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий / мл (1,7% и 1,0%, соответственно) на 48-й неделе. Скорректированная разница между каботегравиром плюс рилпивирин, вводимым каждые 2 месяца и каждый месяц (0,8; 95% ДИ: -0,6, 2,2), соответствовала критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95% ДИ ниже 4%).

Таблица 10 Вирусологические результаты рандомизированного лечения исследования ATLAS-2M через 48 недель (одномоментный анализ)

	Применение каждые 2 месяца (Q8W)	Ежемесячное применение (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
РНК ВИЧ-1 \geq 50 копий/мл[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Разница между вариантами лечения % (95% ДИ)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл	492 (94,3)	489 (93,5)
Разница между вариантами лечения % (95% ДИ)	0,8 (-2,1, 3,7)	
Отсутствие данных о вирусологическом ответе на неделе 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Причины:		
Досрочное выбывание из исследования по причине развития НЯ или смерти пациента	9 (1,7)	13 (2,5)
Досрочное выбывание из исследования по другим причинам	12 (2,3)	16 (3,1)
Включен в исследование, но данные упущены в интервале	0	0

* С поправкой на исходные факторы стратификации.

[†] Включает пациентов, которые прекратили прием из-за недостаточной эффективности, прекратили прием, но не имели супрессию.

N = количество пациентов в каждой группе лечения, ДИ = доверительный интервал.

Таблица 11 Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл в исследовании ATLAS-2M на 48-й неделе для основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Количество РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл/ все оцененные (%)	
		Применение каждые 2 месяца (Q8W)	Ежемесячное применение (Q4W)
Количество клеток CD4+ на исходном уровне (клетки/мм³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	от 350 до <500	1/96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мужчины	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Женщины	5/137 (3,5)	0/143
Раса	Представители европеоидной расы	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не представители европеоидной расы	4/152 (2,6)	0/130
	Негроидная/афроамериканцы	4/101 (4,0)	0/ 90
	Не представители негроидной/афроамериканской расы	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ИМТ	< 30 кг/м ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 кг/м ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Возраст (годы)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	от 35 до < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Предшествующее воздействие САВ/RPV	Нет	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 недель	3/69 (4,3)	0/68
	24 недели	1/126 (0,8)	0/128

ИМТ = индекс массы тела, САВ = каботегавир, RPV = рилпивирин

В исследовании ATLAS-2M различия между вариантами лечения по первичной конечной точке в зависимости от исходных характеристик (количество CD4+ лимфоцитов, пол, раса,

ИМТ, возраст и предшествующее воздействие каботегравир / рилпивирин) не имели клинического значения.

Результаты оценки эффективности на неделе 96 согласуются с результатами оценки первичной конечной точки на неделе 48. Рилпивирин плюс каботегравир в инъекциях 1 раз в 2 месяца не уступает по эффективности рилпивирину и каботегравиру при их введении 1 раз в месяц. Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл на неделе 96 в группе рилпивирин плюс каботегравир, вводимых 1 раз в 2 месяца ($n=522$) и рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в месяц ($n=523$), составляла 2,1% и 1,1%, соответственно (скорректированная разность между вариантами терапии рилпивирин плюс каботегравиром 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,0; 95% ДИ: -0,6, 2,5]). Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме < 50 копий/мл на неделе 96 в группе рилпивирин плюс каботегравир, вводимых 1 раз в 2 месяца, и рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в месяц была равна 91% и 90,2%, соответственно (скорректированная разность между вариантами терапии рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [0,8; 95% ДИ: -2,8, 4,3]).

Результаты оценки эффективности на неделе 152 согласуются с результатами оценки первичной конечной точки на неделе 48 и 96. Рилпивирин плюс каботегравир в инъекциях 1 раз в 2 месяца не уступает по эффективности рилпивирину и каботегравиру при их введении 1 раз в месяц. В анализе всех рандомизированных пациентов (ИТТ) доля участников с РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 50 копий/мл на неделе 152 в группе рилпивирин плюс каботегравир, вводимых 1 раз в 2 месяца ($n=522$) и рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в месяц ($n=523$), составляла 2,7% и 1,0%, соответственно (скорректированная разность между вариантами терапии рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,7; 95% ДИ: 0,1, 3,3]). В анализе ИТТ доля участников с РНК ВИЧ-1 в плазме < 50 копий/мл на неделе 152 в группе рилпивирин плюс каботегравир, вводимых 1 раз в 2 месяца, и рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в месяц была равна 87% и 86%, соответственно (скорректированная разность между вариантами терапии рилпивирин плюс каботегравир 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,5; 95% ДИ: -2,6, 5,6]).

Апостериорный анализ

В многофакторном анализе объединенных исследований фазы 3 (ATLAS до недели 96, FLAIR до недели 124, ATLAS-2M до недели 152) изучали влияние различных факторов на риски подтвержденной вирусологической неэффективности. В анализе исходных факторов (BFA) оценивали исходные вирусные характеристики и характеристики участников, а

также режим дозирования; многофакторный анализ (MVA), проводимый с использованием регрессионного моделирования и процедуры отбора переменных, включал исходные факторы и спрогнозированные концентрации препарата в плазме после исходного уровня для определения их влияния на подтвержденную вирусологическую неэффективность (ПтВН). На основании данных по в общей сложности 4291 человеко-годам лечения нескорректированная частота возникновения ПтВН составляла 0,54 на человеко-года; было зарегистрировано 23 случая ПтВН (1,4% из 1651 участника этих исследований).

В ходе анализа исходных факторов была установлена корреляция с ПтВН для мутаций, связанных с устойчивостью к рилпивирину (отношение частот возникновения, IRR=21,65, $p<0,0001$), подтипа А6/А1 ВИЧ-1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) и индекса массы тела (IRR = 1,09 для повышения уровня на каждую единицу, $p=0,04$; IRR=3,97 для ≥ 30 кг/м², $p=0,01$). Для прочих переменных, включая введение один раз в 4 или 8 недель, женский пол или мутации, ассоциированные с устойчивостью к каботегравир / ингибиторам переноса цепи интегразой (INSTI), значимая корреляция с ПтВН отсутствовала. Сочетание по крайней мере 2 из следующих основных исходных факторов ассоциировалось с повышенным риском ПтВН: мутации, связанные с устойчивостью к рилпивирину, подтипа А6/А1 ВИЧ-1 или ИМТ ≥ 30 кг/м² (таблица 12).

Таблица 12 Вирусологические исходы в зависимости от наличия основных исходных факторов: мутаций, связанных с устойчивостью к рилпивирину, подтипа А6/А1¹ ВИЧ-1 и ИМТ ≥ 30 кг/м²

Исходные факторы (число)	Вирусологические успехи²	Подтвержденная вирусологическая неудача (%)³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
ИТОГО (95% доверительный интервал)	1231/1431 (86/0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Классификация подтипа А1 или А6 ВИЧ-1 на основе панели Национальной библиотеки Лос-Аламоса из базы данных последовательностей ВИЧ (июнь 2020 г.)

² На основе алгоритма одномоментного анализа FDA для РНК <50 копий/мл. На неделе

48 в исследовании ATLAS, неделе 124 в исследовании FLAIR и неделе 152 в исследовании ATLAS-2М.

³ Определяется как два последовательных измерения РНК ВИЧ >200 копий/мл.

⁴ Положительная прогностическая ценность (PPV) <1%; Отрицательное прогнозируемое значение (NPV) 98,5%; чувствительность 34,8%; специфичность 7,9%.

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; чувствительность 47,8%; специфичность 96,7%.

⁶ Набор данных для анализа со всеми имеющимися ковариатами для исходных факторов (из в общей сложности 1651 участника).

У пациентов с по крайней мере двумя из этих факторов риска доля участников с ПтВН была выше по сравнению с пациентами без фактора риска или с одним фактором риска; случаи ПтВН были идентифицированы у 6/24 пациентов [25,0%, 95% ДИ (9,8%, 46,7%)], получавших лечение по схеме 1 раз в 2 месяца, и у 5/33 пациентов [15,2%, 95% ДИ (5,1%, 31,9%)], получавших лечение по схеме с введением 1 раз в месяц.

Пероральная промежуточная антиретровирусная терапия с использованием другой схемы

В ретроспективном анализе объединенных данных из 3 клинических исследований (FLAIR, ATLAS-2М и LATTE-2/исследование 200056) 29 включенных участников получали пероральную промежуточную антиретровирусную терапию, отличающуюся от рилпивирин / каботегравир (альтернативная пероральная промежуточная терапия), во время лечения препаратом Рекамбис плюс каботегравир во внутримышечных (в/м) инъекциях длительного действия; медиана длительности подобного лечения составляла 59 дней (25-й и 75-й процентиля: 53-135). Медиана возраста участников была равна 32 года, 14% участников были женщинами, 31% – не принадлежали к европеоидной расе, у 97% пациентов альтернативная схема пероральной промежуточной терапии включала ингибитор интегразы (ИНИ), у 41% – ННИОТ (в 11 из 12 случаев – рилпивирин) и у 62% – НИОТ. Три участника выбыли во время пероральной промежуточной терапии или вскоре после ее окончания по причинам, не связанным с безопасностью. У большинства ($\geq 96\%$) участников сохранялась вирусологическая супрессия (уровень РНК ВИЧ-1 в плазме <50 копий/мл). Во время пероральной промежуточной терапии с использованием альтернативной схемы и в период после ее проведения (до 2 инъекций препарата Рекамбис плюс каботегравир после пероральной промежуточной терапии) не было зарегистрировано ни одного случая подтвержденной вирусологической неэффективности (подтвержденный уровень РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 200 копий/мл).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства препарата Рекамбис оценивались у здоровых и ВИЧ-1 инфицированных взрослых.

Таблица 13 Фармакокинетические показатели в популяции после терапии рилпивирин перорально один раз в сутки, а также после инициации и продолжения внутримышечных инъекций препарата Рекамбис ежемесячно или каждые два месяца

Фаза дозирования	Режим применения препарата	Геометрическое среднее значение (5-й; 95-й перцентиль)		
		$AUC_{(0-\tau)^b}$, (нг•ч/мл)	C_{max} (нг/мл)	C_{τ}^b (нг/мл)
Вводная пероральная терапия ^c	25 мг 1 раз в сутки	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Первая инъекция ^{a,d}	900 мг в/м начальная доза	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Ежемесячная инъекция ^{a,e}	600 мг в/м ежемесячно	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Инъекция каждые 2 месяца	900 мг в/м каждые 2 месяца	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a На основании индивидуальных апостериорных оценок из популяционной фармакокинетической модели рилпивирин, вводимого в/м (объединенные данные исследований FLAIR, ATLAS и ATLAS-2M).

^b τ - интервал дозирования: 24 часа для приема перорально; 1 или 2 месяца для ежемесячных или каждые 2 месяца внутримышечных инъекций.

^c Для рилпивирин перорально C_{τ} представляет собой наблюдаемые объединенные данные исследований FLAIR, ATLAS и ATLAS-2M, $AUC(0-\tau)$ и C_{max} представляют фармакокинетические данные из исследований фазы 3 рилпивирин перорально.

^d Когда терапия начиналась с вводной пероральной терапии, C_{\max} инициирующей инъекции в первую очередь отражает пероральное дозирование, поскольку инициирующая инъекция была введена в тот же день, что и последняя пероральная доза. Когда терапия начиналась без вводной пероральной терапии (непосредственно с инъекции, $n=110$), геометрическое среднее значение (5-й, 95-й перцентиль) C_{\max} рилпивирин (через 1 неделю после первого введения препарата) составило 68,0 нг/мл (27,5, 220) и $C_{\text{тау}}$ составило 48,9 нг/мл (17,7, 138).

^e Данные на 48-й неделе.

Абсорбция

Рилпивирин в инъекциях с пролонгированным высвобождением демонстрирует кинетику с постоянной скоростью высвобождения (flip-flop), возникающую из-за медленной абсорбции из ягодичных мышц в системный кровоток, что приводит к устойчивым концентрациям рилпивирин в плазме.

После однократного внутримышечного введения концентрации рилпивирин в плазме обнаруживаются в первый день и постепенно повышаются до максимальной концентрации в плазме в среднем через 3-4 дня. Рилпивирин обнаруживался в плазме до 52 недель и дольше после однократного введения препарата Рекамбис. После 1 года ежемесячных или каждые 2 месяца инъекций достигается примерно 80% равновесной фармакокинетической экспозиции рилпивирин.

Экспозиция рилпивирин в плазме увеличивается пропорционально или немного меньше, чем пропорционально дозе после однократных и повторных внутримышечных инъекций в дозах от 300 до 1200 мг.

Распределение

Рилпивирин примерно на 99,7% связывается *in vitro* с белками плазмы, в первую очередь с альбумином. На основании популяционного анализа фармакокинетики типичный кажущийся объем центрального компартмента (V_c/F) для рилпивирин после в/м введения оценивался в 132 л, что отражает умеренное распределение в периферических тканях.

Рилпивирин присутствует в спинномозговой жидкости (СМЖ). У ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших схему инъекции рилпивирин плюс инъекцию каботегравира, среднее соотношение концентрации рилпивирин в СМЖ к плазме ($n=16$) составляло от 1,07 до 1,32% (диапазон: от не поддается количественной оценке до 1,69%). В соответствии с терапевтическими концентрациями рилпивирин в СМЖ, РНК ВИЧ-1 в спинномозговой

жидкости (n=16) составляла <50 копий/мл у 100% и <2 копий/мл у 15/16 (94%) пациентов. В то же время РНК ВИЧ-1 в плазме (n=18) составляла <50 копий/мл у 100% и <2 копий/мл у 12/18 (66,7%) пациентов.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* показывают, что рилпивирин подвергается в основном окислительному метаболизму, опосредованному системой изофермента Р450 СYP3А.

Выведение

Средний кажущийся период полувыведения рилпивирин после введения препарата Рекамбис ограничен по скорости абсорбции и составляет 13-28 недель.

Кажущийся плазменный клиренс (CL/F) рилпивирин составил 5,08 л/ч.

После однократной пероральной терапии ¹⁴С-рилпивирин радиоактивные дозы были обнаружены в кале и моче в среднем в 85% и 6,1%, соответственно. В кале неизмененный рилпивирин составлял в среднем 25% от принятой дозы. В моче были выявлены лишь незначительные концентрации неизмененного рилпивирин (<1% от дозы).

Особые группы пациентов

Пол

Клинически значимых различий в экспозиции рилпивирин после внутримышечного (в/м) введения между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

Раса

Клинически значимого влияния расы на экспозицию рилпивирин после внутримышечного введения не наблюдалось.

ИМТ

Клинически значимого влияния ИМТ на экспозицию рилпивирин после внутримышечного введения не наблюдалось.

Пациенты пожилого возраста

Клинически значимого влияния возраста на экспозицию рилпивирин после внутримышечного введения не наблюдалось. Фармакокинетические данные для рилпивирин у пациентов старше 65 лет ограничены.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рилпивирин у пациентов с почечной недостаточностью не исследовалась. Выведение рилпивирин почками незначительно. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности препарат Рекамбис следует применять с осторожностью, так как концентрации в плазме крови могут повышаться из-за изменения абсорбции, распределения и/или метаболизма лекарственного препарата вследствие нарушения функции почек. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности комбинацию препарата Рекамбис с сильным ингибитором СYP3A следует использовать только в том случае, если польза превышает риск. Поскольку рилпивирин имеет высокий уровень связывания с белками плазмы, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться из организма при гемодиализе или при перитонеальном диализе (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

Рилпивирин преимущественно метаболизируется и выводится печенью. В исследовании с участием 8 пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и 8 контрольных добровольцев, а также 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и 8 контрольных добровольцев было установлено, что уровни экспозиции многократных доз рилпивирин перорально была на 47% выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени и на 5% выше у пациентов с умеренными нарушениями функции печени. Однако нельзя исключить, что экспозиция фармакологически активного, несвязанного рилпивирин значительно повышается при умеренных нарушениях функции печени. Коррекция дозы не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с умеренными нарушениями функции печени. Препарат Рекамбис не изучался у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класса С по классификации Чайлд-Пью). Поэтому препарат Рекамбис не рекомендуется назначать пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.2.).

Пациенты с ВГВ/ВГС ко-инфекцией

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, сопутствующая инфекция, вызванная вирусом гепатита В и/или С, не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию рилпивирин после приема перорально.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика рилпивирина при применении препарата Рекамбис у детей и подростков до 18 лет не установлена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Все исследования проводились с рилпивиринем для применения перорально, за исключением исследований местной переносимости инъекций препарата Рекамбис.

Токсичность при многократном введении

У грызунов отмечались признаки токсичности со стороны печени, связанные с индукцией активности печеночных ферментов. У собак были зарегистрированы случаи развития холестаза.

Исследования репродуктивной токсичности

Исследования на животных не показали никаких доказательств соответствующей эмбриональной или фетальной токсичности, или влияния на репродуктивную функцию. Признаков тератогенности при применении рилпивирина у крыс и кроликов выявлено не было. Экспозиции при уровнях доз без наблюдаемых нежелательных эффектов у эмбриона плода (NOAEL) у крыс и кроликов были соответственно в ≥ 12 и ≥ 57 раз выше, чем у людей при максимальной рекомендованной суточной дозе 25 мг один раз в день для ВИЧ-1 инфицированных пациентов или 600 мг или 900 мг в виде внутримышечной инъекции суспензии рилпивирина пролонгированного действия.

Канцерогенез и мутагенез

Рилпивирин перорально оценивали на канцерогенный потенциал путем перорального введения мышам и крысам через желудочный зонд до 104 недель. При самых низких испытанных дозах в исследованиях канцерогенности системная экспозиция (на основе AUC) рилпивирина были в ≥ 17 раз (мыши) и ≥ 2 раза (крысы) выше экспозиции у людей при максимальной рекомендованной суточной дозе для человека 25 мг один раз в сутки у ВИЧ-1 инфицированных пациентов или 600 мг или 900 мг в виде внутримышечной инъекции суспензии рилпивирина пролонгированного действия. У крыс не наблюдалось новообразований, связанных с лекарственным препаратом. У мышей рилпивирин оказался положительным в отношении гепатоцеллюлярных новообразований как у самцов, так и у самок. Наблюдаемые гепатоцеллюлярные опухоли у мышей могут быть специфичными для грызунов.

Рилпивирин дал отрицательный результат в отсутствие и в присутствии системы метаболической активации в тесте на обратную мутацию Эймса *in vitro* и тесте на

кластогенность с использованием клеток лимфомы мышей *in vitro*. Рилпивирин не вызывал хромосомных повреждений в тесте микроядер *in vivo* на мышах.

Местная переносимость препарата Рекамбис

После длительного многократного внутримышечного введения препарата Рекамбис собакам и мини-свиньям наблюдалась легкая непродолжительная (например, 1-4 дня у мини-свиней) эритема и белые отложения в местах инъекции при вскрытии, сопровождающиеся отеком и изменением цвета дренирующих лимфатических узлов. В ходе микроскопического исследования обнаружена инфильтрация макрофагами и эозинофильные отложения в местах инъекции. Инфильтрация макрофагов была также отмечена в дренирующих/регионарных лимфатических узлах. Эти результаты были сочтены скорее реакцией на осажденный материал, чем проявлением местного раздражения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полоксамер 338

Декстрозы моногидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами или растворителями.

6.3. Срок годности

2 года.

Перед использованием следует дать флакону нагреться до комнатной температуры (не выше 25°C), следует подождать не менее 15 минут.

Флакон может оставаться в картонной упаковке при комнатной температуре до 6 часов.

После того, как суспензия была набрана в шприц, следует немедленно ввести инъекцию.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8 °C).

Не замораживать.

Условия хранения лекарственного препарата при комнатной температуре см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Рекамбис, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением:

По 2 мл суспензии во флаконе из прозрачного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой «flip-off».

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Рекамбис, 900 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением:

По 3 мл суспензии во флаконе из прозрачного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой «flip-off».

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

На каждом визите выполняются 2 инъекции: Рекамбис и каботегравир.

Каботегравир и рилпивирин - суспензии, которые не требуют дальнейшего разведения или растворения. Этапы приготовления инъекции идентичны для обоих препаратов.

Каботегравир и рилпивирин вводятся только внутримышечно. Обе инъекции должны быть выполнены в ягодичную мышцу. Порядок введения инъекций не имеет значения.

Указания по введению препарата Рекамбис (убедитесь, что упаковка с каботегравиром находится рядом перед началом инъекций):

Приготовление:

- Осмотрите флакон
- Проверьте, что срок годности не истек (не используйте препарат, если срок годности истек).
- Немедленно осмотрите флакон. Если Вы видите посторонние частицы, не используйте данный препарат.
- Перед использованием следует дать флакону нагреться до комнатной температуры (не выше 25°C). Подождите не менее 15 минут.

Флакон может оставаться в картонной упаковке при комнатной температуре до 6 часов.

- Тщательно встряхните
- Крепко удерживайте флакон и тщательно встряхните в течение не менее 10 секунд
- Переверните флакон и проверьте ресуспендируемость. Содержимое флакона должно быть однородным. Если суспензия неоднородна, встряхните флакон еще раз.
- Наличие мелких пузырьков воздуха является нормальным.
- Удалите крышку с флакона.
- Протрите резиновую пробку спиртовым тампоном. Ничего не должно касаться резиновой пробки после ее обработки.
- Приготовьте шприц и иглу
- Присоедините иглу для аспирации к шприцу. Продолжайте приготовление к инъекции в соответствии с локальными руководствами.
- Используйте иглу для аспирации для прокола резиновой пробки флакона.
- Рекомендуется ввести 1 мл воздуха во флакон для извлечения необходимого объема суспензии.
- Медленно наберите в шприц дозу
- Переверните шприц и флакон и медленно извлеките из флакона в шприц максимально возможное количество суспензии. Количество суспензии во флаконе может быть больше, чем значение дозы. Проверьте, что суспензия однородная и от белого до почти белого цвета.

После того, как суспензия была набрана в шприц, следует немедленно ввести инъекцию.

- Присоедините иглу к инъекции
- Снимите иглу для аспирации.
- Частично откройте упаковку иглы для инъекций, чтобы обнажить основание иглы.
- Удерживая шприц в вертикальном положении, плотно присоедините шприц к игле для инъекций.
- Снимите упаковку иглы для инъекций с иглы.

Инъекция:

- Подготовка места для инъекции
- Инъекции должны выполняться в ягодичную мышцу. Не вводить внутривенно. Выберите место для инъекций из следующих областей: вентро-ягодичная (рекомендуется) или дорсо-ягодичная (верхний наружный квадрант).
- Удалите избыток жидкости
- Снимите колпачок с иглы.

- Удерживайте шприц с иглой, указывающей наверх. Нажмите поршень шприца до отметки дозы (2 мл или 3 мл в зависимости от вводимой дозы препарата Рекамбис - 600 мг или 900 мг, соответственно) для удаления избытка жидкости и пузырьков воздуха.
- Очистите место для инъекции с помощью спиртового тампона. Позвольте коже высохнуть перед тем, как продолжите.

- Оттяните кожу

Используйте метод инъекции "z-track" для минимизирования утечки препарата из места инъекции.

- Крепко захватите кожу, покрывающую место инъекции, смещая её примерно на 2,5 см.
- Удерживайте её в таком положении для инъекции.
- Введите дозу
- Вставьте иглу на всю её глубину или достаточно глубоко, чтобы достичь мышцу.
- Продолжая удерживать кожу оттянутой – медленно нажмите на поршень вниз до упора.
- Убедитесь, что шприц пуст.
- Извлеките иглу и немедленно отпустите оттянутую кожу.
- Оцените место инъекции
- Надавите на место инъекции, используя марлевую салфетку.
- Небольшая повязка может использоваться в случае кровотечения.
- Утилизируйте использованные иглы, шприцы, флаконы в соответствии с локальными требованиями.
- Не массируйте область инъекции.

Повторите для второго лекарственного препарата.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Армения, Кыргызская республика

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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