|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-RLT (J05626) |
| **МНН:** | ралтегравир |
| **Торговое название** | Р-РАЛТЕГРАВИР |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ05626170 |
| **Номер версии:** | 2.0 |
| **Дата версии:** | 15 августа 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | 1.0 |
| **Дата предыдущей версии:** | 15 октября 2020 г. |
| **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 ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  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**

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc111477082)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc111477083)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc111477084)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc111477085)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc111477086)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc111477087)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc111477088)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc111477089)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc111477090)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc111477091)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc111477092)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc111477093)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc111477094)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc111477095)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc111477096)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc111477097)

[Список литературы 16](#_Toc111477098)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc111477099)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc111477100)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc111477101)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc111477102)

[2.1.3. Молекулярная масса 19](#_Toc111477103)

[2.1.4. Физико-химические и фармацевтические свойства 19](#_Toc111477104)

[2.2. Лекарственная форма 19](#_Toc111477105)

[2.2.1. Название лекарственной формы 19](#_Toc111477106)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc111477107)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc111477108)

[2.2.4. Форма выпуска 24](#_Toc111477109)

[2.3. Правила хранения и обращения 24](#_Toc111477110)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc111477111)

[2.3.2. Срок годности 24](#_Toc111477112)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc111477113)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc111477114)

[Введение 25](#_Toc111477115)

[3.1 Доклиническая фармакология 26](#_Toc111477116)

[3.1.1. Механизм действия 26](#_Toc111477117)

[3.1.2. Резистентность 27](#_Toc111477118)

[3.1.3. Доклиническая фармакодинамика in vitro 29](#_Toc111477119)

[3.1.4. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 29](#_Toc111477120)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 31](#_Toc111477121)

[3.3. Токсикологические исследования 32](#_Toc111477122)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 32](#_Toc111477123)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 33](#_Toc111477124)

[3.3.3. Аллергенность 35](#_Toc111477125)

[3.3.4. Канцерогенность 35](#_Toc111477126)

[3.3.5. Генотоксичность 36](#_Toc111477127)

[3.3.6. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность 36](#_Toc111477128)

[3.3.7. Местно-раздражающее действие 37](#_Toc111477129)

[Список литературы 37](#_Toc111477130)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 40](#_Toc111477131)

[Введение и резюме 40](#_Toc111477132)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 41](#_Toc111477133)

[4.1.1. Фармакокинетика 41](#_Toc111477134)

[4.1.1.1. Всасывание 41](#_Toc111477135)

[4.1.1.2. Распределение 43](#_Toc111477136)

[4.1.1.3. Метаболизм 43](#_Toc111477137)

[4.1.1.4. Выведение 44](#_Toc111477138)

[4.1.1.5. Фармакокинетика у особых групп пациентов 44](#_Toc111477139)

[4.1.2. Фармакодинамика 46](#_Toc111477140)

[4.1.3. Лекарственные взаимодействия 47](#_Toc111477141)

[4.2. Безопасность и эффективность 50](#_Toc111477142)

[4.2.1. Эффективность в рамках регистрационных исследований 50](#_Toc111477143)

[4.2.2. Безопасность ралтегравира в рамках регистрационных исследований 60](#_Toc111477144)

[Список литературы 67](#_Toc111477145)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 69](#_Toc111477146)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 69](#_Toc111477147)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 71](#_Toc111477148)

[5.3. Инструкции для исследователя 75](#_Toc111477149)

[5.3.1. Показания к применению 75](#_Toc111477150)

[5.3.2. Противопоказания 76](#_Toc111477151)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 76](#_Toc111477152)

[5.3.4. Способ применения и дозы 77](#_Toc111477153)

[5.3.5. Побочное действие 78](#_Toc111477154)

[5.3.6. Передозировка 83](#_Toc111477155)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 83](#_Toc111477156)

[5.3.8. Особые указания 87](#_Toc111477157)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 89](#_Toc111477158)

[Список литературы 89](#_Toc111477159)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 90](#_Toc111477160)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 93](#_Toc111477161)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 2.0 от 15 августа 2022 г. Брошюры исследователя по препарату   
Р-РАЛТЕГРАВИР (МНН: ралтегравир; внутренний код – DT-RLT), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (получатель РУ и производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Исентресс® (МНН: ралтегравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (владелец РУ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды; производитель: АО «Р-Фарм», Россия, МСД Интернэшнл ГмбХ, Ирландия / МСД Интернэшнл ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур).

**Заявляемые показания:**

Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **AUC** | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| **AUC0-∞** | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| **AUC0-t** | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| **Сmax** | Максимальная концентрация в плазме крови |
| **CRF** | Circulating recombinant forms, циркулирующие рекомбинантные формы |
| **CCR5** | C-C-рецептор хемокина |
| **CV** | Коэффициент вариации |
| **EC50** | Effective dose 50, среднеэффективная концентрация |
| **FBS** | Fetal bovine serum, фетальная бычья сыворотка |
| **FDA** | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| **GSS** | Genotypic susceptibility score, оценка генотипической восприимчивости |
| **LD50** | 50% lethal dose, среднелетальная доза |
| **NHS** | N-гидроксисукцинимид |
| **NOAEL** | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| **OCT** | Organic cation transporter, транспортер органических катионов |
| **P-gp** | P-гликопротеин |
| **PSS** | Phenotypic susceptibility score, оценка фенотипической восприимчивости |
| **SEM** | Standard error of mean, стандартная ошибка среднего |
| **T1/2** | Период полувыведения |
| **Tmax** | Время достижения максимальной концентрации |
| **UGT1A1** | Уридин-5-дифосфат глюкуронозил трансфераза 1A1 |
| **URT** | Unique recombinant forms, уникальные рекомбинантные формы |
| **АЛТ** | Аланинаминотрасфераза |
| **АРТ** | Антиретровирусная терапия |
| **АСТ** | Аспартатаминотрансмфераза |
| **ВААРТ** | Высокоактивная антиретровирусная терапия |
| **ВГВ** | Вирус гепатита В |
| **ВГС** | Вирус гепатита С |
| **ВИЧ** | Вирус иммунодефицита человека |
| **ВОЗ** | Всемирная Организация Здравоохранения |
| **ВЭЖХ** | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| **ИИ** | Ингибитор интегразы |
| **ИМТ** | Индекс массы тела |
| **ИП** | Ингибитор протеазы |
| **ИС** | Ингибитор слияния |
| **кг** | Килограмм |
| **КИ** | Клинические исследования |
| **ЛЖВ** | Люди, живущие с ВИЧ |
| **ЛCР** | Лекарственное средство |
| **М** | Моль/л |
| **м** | Метр |
| **мг** | Миллиграмм |
| **Минздрав России** | Министерство здравоохранения Российской Федерации |
| **мкг** | Микрограмм |
| **мл** | Миллилитр |
| **МНН** | Международное непатентованное название |
| **НИОТ** | Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| **ННИОТ** | Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| **НР/СНР** | Нежелательная/серьезная нежелательная реакция |
| **НЯ/СНЯ** | Нежелательное/серьезное нежелательное явление |
| **ООО** | Общество с ограниченной ответственностью |
| **ОФТ** | Оптимизированная фоновая терапия |
| **ППД** | Препарат прямого действия |
| **РНК** | Рибонуклеиновая кислота |
| **РФ** | Российская Федерация |
| **СПИД** | Синдром приобретенного иммунодефицита |
| **США** | Соединенные Штаты Америки |
| **ФД** | Фармакодинамика |
| **ФК** | Фармакокинетика |
| **ч** | Час |
| **ЩФ** | Щелочная фосфатаза |
| **ЭКГ** | Электрокардиография |
| **ЮНЕЙДС** | Объединенная программа Организации Объединенных Наций (ООН) по ВИЧ/СПИД |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Версия** | **Дата** | **Описание изменений** |
| 1.0 | 15-окт-2020 г. | Исходная версия. |
| 2.0 | 15-авг-2022 г. | Внесена информация о доработке готовой лекарственной формы (ГЛФ) и изменении масштаба промышленных серий ГЛФ и данные о новом исследовании биоэквивалентности.  Дополнены разделы по эффективности и безопасности ралтегравира в регистрационных исследованиях согласно актуальной версии smpc (summary of product characteristics).  Дополнены инструкции для исследователя согласно актуальной версии ИМП (инструкции по медицинскому применению) на референтный препарат Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. |

# РЕЗЮМЕ

По состоянию на 2016 год лекарственные препараты ралтегравира внесены в программу рекомендуемых схем лечения ВИЧ-инфекции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [18]. В 2016 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была поставлена цель уменьшить количество ежегодных случаев заражения ВИЧ-инфекцией до менее чем 500 тысяч к 2020 г. и до 200 тысяч к 2030 г., а также снизить показатели смертности до 500 тысяч человек в год [5]. Ключевой точкой был объявлен 2020 год, на который ожидалось достижение цели 90-90-90, что означало выявление ВИЧ-инфекции у 90% зараженных, из которых 90% получили бы антиретровирусную терапию, подавляющую репликацию вируса с неопределяемой вирусной нагрузкой у 90% пациентов [2]. В то время как ряд стран приблизился к цели 90-90-90, анализ глобальной ситуации показал, что пандемия ВИЧ-инфекции достаточно плохо контролируется. Согласно данным ВОЗ, в 2019 г. общее число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), составило 38 миллионов человек, в то время как достижение цели 90-90-90 предполагало значение этого показателя равное 33 миллионам [2]. В 2019 г. среди пациентов антиретровирусную терапию получало 25,4 миллиона человек (67 % от общего количества зараженных) [3], а супрессии ВИЧ удалось достичь лишь в 43% случаев [2]. Также, в 2019 г. было зафиксировано 1,7 миллиона новых случаев заражения и 690 тысяч смертей, обусловленных оппортунистическими инфекциями, связанными со СПИДом [2], что значительно выше ожидаемых показателей.

В Российской Федерации официальная регистрация случаев ВИЧ-инфекции началась в 1988 г. На данный момент ситуация с распространением заболевания остается неблагоприятной. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости, особенно в сочетании с туберкулезом. На конец 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 1 220 659 человек [6]. За период с 2005 по 2016 год значительно выросли показатели заболеваемости (с 27,3 до 59,2 на 100 тысяч населения) и распространенности ВИЧ-инфекции (с 152,7 до 416,4 на 100 тысяч населения), а также смертности (с 1,1 до 12,7 на 100 тысяч населения) [7]. Отмечается выход ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп, в частности гомосексуалов и потребителей инъекционных наркотиков, и рост распространения вируса в общей популяции путем гетеросексуального полового контакта [6]. Ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции в России связывают с низким охватом пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), что, в свою очередь, обусловлено поздним выявлением заболевания, низкой приверженностью терапии, и недостаточным выбором и качеством АРТ [8].

Наряду с изменением пути передачи ВИЧ-инфекции в России, отмечается и изменение соотношения генотипов вируса. ВИЧ-1 разделяют на четыре группы: М, N, O и P, среди которых за 90% случаев заболевание отвечает группа М. Внутри нее выделают девять филогенетически различимых генотипов (A-D, F, H, J и K), для которых возможна рекомбинация, приводящая к появлению циркулирующих рекомбинантных форм (CRF) и уникальных рекомбинантных форм (URF). В России доминирующим генотипом является А6, однако наблюдается уменьшение его доли в популяции: в 2014–2015 гг. она составляла 70,55% в сравнении с 91,75% в 2000-2001 гг. Наблюдается повышение доли геновариантов B (6,5%), характерного для стран Евросоюза, а также CRF63\_02A1 (8,9%), CRF02\_AG (4,0%) и C (1,4%) [9]. В то же время, в Европе отмечается рост пропорции геновариантов А, что обусловлено повышением уровня миграции из стран Африки [30].

Согласно приказу Минздрава России № 802н от 20.11.2018 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)», ралтегравир входит в перечень препаратов антиретровирусной терапии третьего ряда [31]. Кроме того, согласно рекомендациям от 2017 г., «ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека», использование ралтегравира разрешено у беременных женщин, как ранее получавших этот препарат, так и наивных, для снижения вирусной нагрузки и предотвращения передачи ВИЧ ребенку [32]. Согласно рекомендациям ВОЗ, ралтегравир является единственным ингибитором интегразы (ИИ), для которого разрешено использование у новорожденных. Препарат успешно снижает вирусную нагрузку у младенцев с высокой виремией, является безопасным и хорошо переносится новорожденными и младенцами из группы высокого риска инфекции [18].

Использование комбинированных схем с применением ралтегравира для лечения ВИЧ позволяет добиться УВО в до 91.6% случаев, в зависимости от предшествующей терапии и присутствия ко-инфекции ВГВ и/или ВГС. При условии соблюдения режима лечения (таблетки 400 мг, 2 раза в день, ежедневно), УВО достигается в течение 48 недель. У большинства пациентов значительное снижение вирусной нагрузки наблюдается уже к концу 16 недели лечения. Основные НР, связанные с приемом ралтегравира, включают головную боль, артериальную гипертензию, миалгию и боль в животе.

Р-РАЛТЕГРАВИР (внутреннее название – DT-RLT) – воспроизведенный препарат ралтегравира, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (400 мг) референтному препарату Исентресс® (владелец РУ - Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Препарат DT-RLT (ранее TL-RLT-t) первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено размещение производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). Кроме того, по результатам предварительного статистического анализа, определено, что коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) для основных фармакокинетических показателей (Cmax и AUC(0-t)) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) значительно выше (CVintra = 101,59% по Cmax и CVintra = 77,25% по AUC(0-t)), чем значения CVintra,указанные для этих показателей в одном из литературных источников (CVintra = 43% по Cmax и CVintra = 36% по AUC(0-t))) и использовавшиеся для расчета размера выборки в исследовании биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01. Также, после проведения исследования биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 было выявлено различие в физико-химической форме ралтегравира калия в составе исследуемого препарата TL-RLT-t и референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды): в составе исследуемого препарата присутствовала аморфная форма ралтегравира калия, в то время как в составе референтного препарата – кристаллическая, что по всей вероятности, послужило причиной того, что в данном исследовании биоэквивалентность препаратов не подтвердилась. В связи с указанными недочетами, готовая лекарственная форма была доработана, с использованием АФС кристаллической формы, в результате чего разработан лекарственный препарат DT-RLT, с которым запланировано проведение настоящего исследования биоэквивалентности (исследуемый препарат произведен на площадке АО «Р-Фарм», Россия).

DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, при проведении теста сравнительной кинетики растворения подтвердил свое соответствие референтному препарату Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, соответственно, в 4-х средах; а, следовательно, может быть рекомендован для проведения исследования биоэквивалентности.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ралтегравира позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-1 инфекции и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-(2-(4-(4-Фторбензилкарбамоил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид

## 1.2. Международное непатентованное название

Ралтегравир.

## 1.3. Торговое название

Р-РАЛТЕГРАВИР (ранее - РАЛТЕГРАВИР).

Внутреннее название и код продукта - DT-RLT (J05626), ранее – TL-RLT-t.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - ралтегравир.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противовирусное [ВИЧ] средство.

## 1.6. Код по АТХ

J05AX08

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является вторым по значимости фактором, после недостаточного питания, который приводит к развитию вторичных иммунодефицитных состояний повсеместно. При отсутствии антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция практически всегда прогрессирует в терминальную стадию, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), которая характеризуется выраженной лимфопенией и развитием оппортунистических инфекций [1]. Различают два серотипа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, из которых первый является основным этиологическим фактором глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции [2]. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в начале 80-х годов ХХ века, и ВИЧ-инфекция быстро распространилась благодаря длительному бессимптомному протеканию инфекции и отсутствию специфического лечения. Разработка препаратов против ВИЧ позволила значительно сократить смертность и снизить показатели заболеваемости. Так, в 1995 г. количество новых случаев заражения составило 3,7 миллионов человек [4], а в 2013 г. этот показатель снизился до 1,8 миллионов человек [5], продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных после обнаружения инфекции повысилась с 1-2 лет в 80-х до примерно 53 лет в 2019 [2].

На основе оптимистичных данных по борьбе с ВИЧ-инфекцией, обусловленных разработкой комбинированной антиретровирусной терапии, в 2014 г. Объединенная программа Организации Объединенных Наций (ООН) по ВИЧ/СПИД (ЮНЕЙДС) спонсировала исследование по прогнозу заболевания, которое предсказало конец пандемии к 2030 г. Ключевой точкой был объявлен 2020 год, на который ожидалось достижение цели 90-90-90, что означало выявление ВИЧ-инфекции у 90% зараженных, из которых 90% получили бы антиретровирусную терапию, подавляющую репликацию вируса с неопределяемой вирусной нагрузкой у 90% пациентов [2]. В 2016 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была поставлена цель уменьшить количество ежегодных случаев заражения ВИЧ-инфекцией до менее чем 500 тысяч к 2020 г. и до 200 тысяч к 2030 г., а также снизить показатели смертности до 500 тысяч человек в год [5]. В то время как ряд стран приблизился к цели 90-90-90, анализ глобальной ситуации показал, что пандемия ВИЧ-инфекции достаточно плохо контролируется. Согласно данным ВОЗ, в 2019 г. общее число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), составило 38 миллионов человек, в то время как достижение цели 90-90-90 предполагало значение этого показателя равное 33 миллионам [2]. В 2019 г. среди пациентов антиретровирусную терапию получало 25,4 миллиона человек (67 % от общего количества зараженных) [3], а супрессии ВИЧ удалось достичь лишь в 43% случаев [2]. Также, в 2019 г. было зафиксировано 1,7 миллиона новых случаев заражения и 690 тысяч смертей, обусловленных оппортунистическими инфекциями, связанными со СПИДом [2], что значительно выше ожидаемых показателей.

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции в России остается неблагоприятной. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости, особенно в сочетании с туберкулезом. В 2016 прирост количества новых выявленных случаев составил 4,1% по сравнению с предыдущим годом, а на конец 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 1 220 659 человек [6]. На конец 2016 г., заболеваемость ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом возросла на 85,2% в сравнении с 2009 г. [7]. За период с 2005 по 2016 год значительно выросли показатели заболеваемости (с 27,3 до 59,2 на 100 тысяч населения) и распространенности ВИЧ-инфекции (с 152,7 до 416,4 на 100 тысяч населения), а также смертности (с 1,1 до 12,7 на 100 тысяч населения) [7]. Отмечается выход ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп, в частности гомосексуалов и потребителей инъекционных наркотиков, и рост распространения вируса в общей популяции путем гетеросексуального полового контакта [6]. Ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции в России связывают с низким охватом пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), что, в свою очередь, обусловлено поздним выявлением заболевания, низкой приверженностью терапии, и недостаточным выбором и качеством АРТ [8]. Наряду с изменением пути передачи ВИЧ-инфекции в России, отмечается и изменение соотношения генотипов вируса. ВИЧ-1 разделяют на четыре группы: М, N, O и P, среди которых за 90% случаев заболевание отвечает группа М. Внутри нее выделают девять филогенетически различимых генотипов (A-D, F, H, J и K), среди которых возможна рекомбинация, приводящая к появлению циркулирующих рекомбинантных форм (CRF) и уникальных рекомбинантных форм (URF). В России доминирующим генотипом является А6, однако наблюдается уменьшение его доли в развитии инфекции: в 2014–2015 гг. она составляла 70,55% в сравнении с 91,75% в 2000-2001 гг. Наблюдается повышение доли геновариантов B (6,5%), CRF63\_02A1 (8,9%), CRF02\_AG (4,0%) и C (1,4%) [9].

Репликация ВИЧ включает стадию обратной транскрипции, которая характеризуется большим количеством ошибок, обуславливающих высокую скорость эволюции вируса. Кроме того, ген фермента обратной транскриптазы подвержен высокой частоте рекомбинации. При АРТ наблюдается неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен, что приводит к отбору резистентных штаммов ВИЧ. На фоне низкой приверженности терапии, наблюдающейся в России среди уязвимых групп населения, высокая молекулярно-генетическая изменчивость ВИЧ приводит к появлению штаммов резистентных к существующей АРТ [9]. Анализ глобальной ситуации показал, что высокий уровень распространения заболевания связан с нежеланием некоторых групп пациентов, таких как дети и беременные женщины, применять АРТ ввиду развития серьезных побочных эффектов, а также с ее невысокой эффективностью вследствие развития у ВИЧ резистентности к применяемым препаратам. В связи с этим, в 2017 г. ВОЗ объявила о необходимости борьбы с резистентностью вируса, одной из задач была обозначена разработка эффективных препаратов, воздействующих на новые мишени [10].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Разработка препаратов, относящихся к группе АРТ, способствовала увеличению продолжительности жизни и улучшению прогноза у ЛЖВ, а также снизила уровень смертности на 80% в индустриальных странах. Важнейшей вехой в терапии ВИЧ-инфекции стал подход, предполагающий комбинирование разных классов антиретровирусных препаратов, также известный как высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). На данный момент существует пять классов препаратов, использующихся в АРТ: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния (ИС) и блокаторы корецепторов CCR5 [11]. Первым препаратом прямого противовирусного действия (ППД) в отношении ВИЧ-инфекции стал представитель НИОТ, азидотимидин (зидовудин), одобренный в США в 1987 г. [12]. Важным этапом АРТ стало применение комбинации НИОТ: единовременный прием зидовудина с зальцитабином или диданозином приводил к значимому повышению концентрации CD4-лимфоцитов. Первые НИОТ обладали высокой токсичностью, связанной с их способностью ингибировать клеточную ДНК-полимеразу α и митохондриальную полимеразу λ, и не улучшали качество и продолжительность жизни пациентов. Тем не менее, их использование продемонстрировало важный результат: способность предотвращать передачу ВИЧ от матери к ребенку [12].

Следующим важным шагом в АРТ стала разработка двух новых классов препаратов: ННИОТ и ИП. Невирапин стал первым представителем ННИОТ, одобренным в 1996 г., и используемым в наши дни во многих странах. В качестве монотерапии, невирапин быстро вызывал резистентность, но в комбинации с двумя НИОТ давал устойчивый положительный эффект, значительно снижая вирусную нагрузку [12]. В 2010 г. невирапин (Невивир® 200) зарегистрирован в России как самостоятельный препарат [13] и в комбинации с зидовудином и ламивудином (Зидолам-Н) в 2012 [14]. С разработкой препаратов класса ИП, в частности саквинавира в 1995 г., и их использованием в комбинации с НИОТ, ВИЧ-инфекция стала рассматриваться как управляемое хроническое состояние. В России саквинавир (Интерфаст®) зарегистрирован в 2014 г. [15].

Начиная с 2000-х гг., исследования в области АРТ были направлены на повышение безопасности существующих классов препаратов, а также разработку веществ, способных влиять на новые мишени в жизненном цикле ВИЧ. В 2003 г. был одобрен первый представитель класса ИС, энфувиртид, а в 2007 г. – первый ИИ, ралтегравир [12]. Клинические исследования этих препаратов показали их эффективность у пациентов, состояние которых не улучшалось при использовании препаратов предыдущих классов. В 2011 г. в России был зарегистрирован блокатор хемокиновых корецепторов CCR5 маравирок (Целзентри®) [16]. Применение комбинаций препаратов разных классов, подход известный как ВААРТ, показал значительное улучшение состояния пациентов, снижение вирусной нагрузки и повышение переносимости терапии. Разработка лекарственных форм, содержащих необходимую комбинацию в нужном соотношении и принимаемых раз в день, значительно повысили качество жизни ЛЖВ и приверженность назначенному плану лечения [12].

В 2016 г., стандартом ВААРТ было признано использование ИИ (ралтергавир, элвитегравир или долутегравир) в комбинации с двумя НИОТ [17], и согласно руководству ВОЗ по терапии ВИЧ-инфекции за 2019 г., такой подход остается актуальным [18]. Отмечается, что использование ИИ связано с более низкими рисками лекарственных взаимодействий и развития резистентности вируса [17]. В России зарегистрированы четыре препарата класса ИИ: в 2008 г. ралтегравир (Инсентресс®), в 2014 г. долутегравир (Тивикай®), в 2019 г. комбинированный препарат, включающий элвитегравир, два НИОТ (эмтрицитабин и теновофир) и блокатор CYP3A кобицистат (Генвоя®), и комбинированный препарат биктегравира (ИИ четвертого поколения) с двумя НИОТ (эмтрицитабин и теновофир) (Биктарви®) [19-21, 33]. Среди НИОТ, зарегистрированных в России в 2014–2019 гг., тенофовира алафенамид (Вемлиди®), эмтрицитабин (Эмтрицитабин-ТЛ) и комбинированный препарат ламивудина с фосфазидом (Фосфаладин®) [21, 22, 23]. Рекомендуемые схемы терапии включают ралтегравир в комбинации именно с тенофовиром и ламивудином/эмтрицитабином, так как регистрационные исследования препарата ралтегравир проводились при совместном использовании данных препаратов. Кроме того, изменились и показания для назначения АРТ. Если раннее, терапия назначалась при падении числа CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл крови, то на данный момент АРТ рекомендуется назначать при наличии хотя бы одного из следующих условий:

1) выявленная виремия, независимо от числа CD4-лимфоцитов;

2) наличие симптомов острой ВИЧ-инфекции;

3) вирусная нагрузка не определяется, падение числа CD4-лимфоцитов [17].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ралтегравир является ППД, ингибирующим интегразу ВИЧ-1, фермент, кодируемый вирусным геномом и необходимый для репликации. Подавление активности интегразы предотвращает ковалентное введение, или интеграцию, линейной ДНК ВИЧ-1 в геном клетки-хозяина. В свою очередь, это препятствует формированию провируса ВИЧ-1. Провирус необходим для управления процессом формирования вирусного потомства, и таким образом, ингибирование интегразы предотвращает распространение вирусной инфекции. Ралтегравир является одним из четырех представителей ИИ, существующих на данный момент. Согласно рекомендациям ВОЗ и американским и европейским протоколам лечения ВИЧ, ралтегравир входит в состав основных рекомендуемых схем ВААРТ и применяется совместно с НИОТ [18].

[Ралтегравир быстро всасывается и достигает максимальной концентрации](https://www.google.com/search?rlz=1C1CHZL_enRU753RU753&sxsrf=ALeKk019BjsZmG-h40cUpKjc-LHnN5MFeg:1602750629973&q=%D0%A0%D0%B0%D0%BB%D1%82%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80+%D0%B1%D1%8B%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE+%D0%B2%D1%81%D0%B0%D1%81%D1%8B%D0%B2%D0%B0%D0%B5%D1%82%D1%81%D1%8F+%D0%B8+%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B0%D0%B5%D1%82+%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9+%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%86%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwip4dmvl7bsAhUqmYsKHfQ6BQAQkeECKAB6BAgQEC4) (Cmax) через 3 часа. Основной путь метаболизма ралтегравира состоит в глюкуронизации, опосредованной UGT1A1, что происходит в гепатоцитах. Было показано, что основным метаболитом ралтегравира является ралтегравир-глюкуронид, неактивное производное М2. Этот метаболит достаточно быстро выводится гепатобилиарной системой, предварительно подвергшись гидролизу с образованием ралтегравира, а также в виде неизмененного М2 с мочой. Около 70% вещества, циркулирующего в крови, представлено ралтегравиром.

Было показано, что ралтегравир высоко специфичен в отношении интегразы ВИЧ и не проявляет значительного ингибирующего действия в отношении фосфорилтрансфераз человека, таких как ДНК-полимеразы α, β и γ. Исследования с использованием метода компьютерного моделирования показало, что ралтегравир вероятно взаимодействует с активным центром интегразы, или аминокислотами поблизости от него. Несмотря на ожидаемую консервативность структуры фермента в данной области, существует возможность аминокислотных замен, ведущих к развитию резистентности. Процент пациентов, для которых отмечалась вирусологическая неудача в клинических исследованиях ралтегравира, составлял от 14,7% до 18,3%. Большинство изолятов ВИЧ-1 у пациентов, для которых терапия ралтегравиром оказалась неэффективной, проявляли значительную резистентность к препарату благодаря возникновению двух и более мутаций в гене интегразы. Следует отметить, что вирусологическая неудача не всегда связана с развитием резистентности вследствие возникновения мутаций, значительный процент случаев вирусологической неудачи был обусловлен несоблюдением режима лечения. Также имеет значение и тот факт, что мутации, придающие устойчивость к ралтегравиру, обычно также придают устойчивость к ИИ второго поколения эльвитегравиру, а в некоторых случаях и к долутегравиру, ИИ третьего поколения.

Безусловные преимущества ралтегравира заключаются в следующем:

1. Ралтегравир проявляет значительную эффективность как у наивных пациентов, так и пациентов, ранее получавших АРТ и для которых была установлена резистентность к ННИОТ, НИОТ и ИП.
2. Из четырех существующих ИИ, ралтегравир предпочтителен у беременных женщин и детей [17].
3. Ралтегравир характеризуется очень хорошей переносимостью и профилем безопасности.
4. Возможность приема препарата независимо от еды.
5. Низкое количество лекарственных взаимодействий.

Учитывая период полувыведения в 9 часов, препарат принимается дважды в день. В клинических исследованиях была показана значительная эффективность ралтегравир-содержащих схем, по сравнению со стандартной АРТ с использованием эфавиренза или энфувиртида: статистически значимое снижение времени наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО) в группах ралтегравира, УВО наблюдался у от 60 % (ранее леченные пациенты с устойчивостью вирусного изолята к препаратам АРТ трех классов) до 91.6% (наивные пациенты) человек к концу 96 недели. При этом наблюдались минимальные нежелательные явления в виде утомляемости, головной боли, нарушений сна и головокружений. Препарат с успехом применяется для лечения пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВГС: УВО наступал у 57% (ранее леченные пациенты с устойчивостью вирусного изолята к препаратам АРТ трех классов) и 80.1% (наивные пациенты).

Р-РАЛТЕГРАВИР (внутреннее название – DT-RLT) – воспроизведенный препарат ралтегравира, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (400 мг) референтному препарату Исентресс® (владелец РУ - Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Препарат DT-RLT (ранее – TL-RLT-t) первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено размещение производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). Кроме того, по результатам предварительного статистического анализа, определено, что коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) для основных фармакокинетических показателей (Cmax и AUC(0-t)) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) значительно выше (CVintra = 101,59% по Cmax и CVintra = 77,25% по AUC(0-t)), чем значения CVintra,указанные для этих показателей в одном из литературных источников (CVintra = 43% по Cmax и CVintra = 36% по AUC(0-t))) и использовавшиеся для расчета размера выборки в исследовании биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01. Также, после проведения исследования биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 было выявлено различие в физико-химической форме ралтегравира калия в составе исследуемого препарата TL-RLT-t и референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды): в составе исследуемого препарата присутствовала аморфная форма ралтегравира калия, в то время как в составе референтного препарата – кристаллическая, что по всей вероятности, послужило причиной того, что в данном исследовании биоэквивалентность препаратов не подтвердилась. В связи с указанными недочетами, готовая лекарственная форма была доработана, с использованием АФС кристаллической формы, в результате чего разработан лекарственный препарат DT-RLT, с которым запланировано проведение настоящего исследования биоэквивалентности (исследуемый препарат произведен на площадке АО «Р-Фарм», Россия).

DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, при проведении теста сравнительной кинетики растворения подтвердил свое соответствие референтному препарату Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, соответственно, в 4-х средах; а, следовательно, может быть рекомендован для проведения исследования биоэквивалентности.

## Ожидаемые показания к применению

Ралтегравир показан к применению в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

## Список литературы

1. Chinen J., Shearer, WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125: S195–S203.
2. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS Pandemic1. Emerg Infect Dis. 2018;24(3):413-416. doi:10.3201/eid2403.171797
3. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet. Электронный ресурс [https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet], дата обращения 06.08.2022 г.
4. Fettig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):323-337. doi:10.1016/j.idc.2014.05.001
5. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021: Towards ending AIDS. Электронный ресурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf], дата обращения 07.08.2022 г.
6. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Айзатулина Р.Р., Липина Е.С. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2017 г. МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ДЕСЯТИЛЕТИЕ ДЕТСТВА В РОССИИ. Электронный ресурс [http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/18/may/tezis.pdf#page=10], дата обращения 07.08.2022 г.
7. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. 2018. Электронный ресурс [http://www.med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/140/724], дата обращения 07.08.2022 г.
8. Belyakov N, Rassokhin V, Kolbin A et al. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND FINANCIAL COMPONENTS OF RESULTS OF LONG-TERM ANTIRETROVIRAL THERAPY OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;11(4):7-19. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-7-19
9. Ostankova Y, Schemelev A, Zueva E, Churina M, Valutite D, Semenov A. HIV MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND PHARMACO-RESISTANCE IN PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY FAILURE IN ARKHANGELSK DISTRICT. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;11(4):79-90. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90
10. Global action plan on HIV drug resistance 2017-2021. Электронный ресурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255883/9789241512848-eng.pdf?sequence=1], дата обращения 07.08.2022 г.
11. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine (Baltimore)*. 2018;46(6):356-361. doi:10.1016/j.mpmed.2018.03.010 f
12. Vella S, Schwartländer B, Sow S, Eholie S, Murphy R. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012;26(10):1231-1241. doi:10.1097/qad.0b013e32835521a3
13. Инструкция по медицинскому применению препарата невирапин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=430cd5da-c70f-42c7-b13f-0f6c13e5682c&t=
14. Инструкция по медицинскому применению препарата зидолам-Н http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7a3e6dc9-257d-40e0-b7c2-48c0508c9931&t=
15. Инструкция по медицинскому применению препарата саквинавир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=417e2b0a-79d7-499a-bb8b-377b0769fc70&t=
16. Инструкция по медицинскому применению препарата маравирок http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=5e0abb4a-78d8-4d1a-9975-bcf75a64177a&t= р
17. Volberding PA. HIV Treatment and Prevention: An Overview of Recommendations From the IAS-USA Antiretroviral Guidelines Panel. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):17-24.
18. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Электронный русурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1], дата обращения 08.08.2022 г.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата ралтергавир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7b6b7251-ce5e-4ec6-bae8-66d89cc76837&t=
20. Инструкция по медицинскому применению препарата долутегравир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e5b737e6-44e9-4e62-8b7e-2a8e89f09cf6&t= р
21. Инструкция по медицинскому применению препарата тенофовира алафенамид http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9a4d4ee7-4a6c-47cd-b3d1-ebcd351d8169&t=
22. Инструкция по медицинскому применению препарата эмтрицитабин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=35e59fe9-b935-4739-9f8b-d81f33380dc8&t=
23. Инструкция по медицинскому применению препарата фосфаладин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=44c27632-570a-4ee2-bb95-55318b67af8a&t=р

# 

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

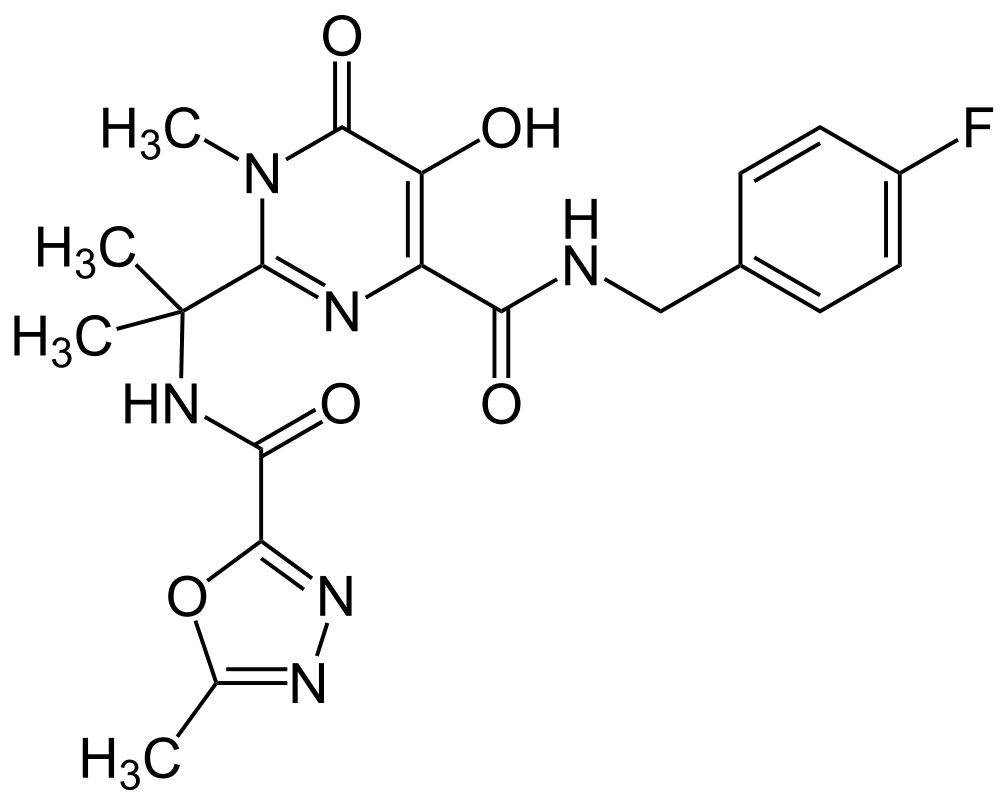
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C20H21FN6O5

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула ралтегравира.



### 2.1.3. Молекулярная масса

444,423 г/моль.

### 2.1.4. Физико-химические и фармацевтические свойства

Однородный белый или белый с желтоватым оттенком порошок, растворимый в воде, слаборастворимый в метаноле, очень слаборастворимый в этиловом спирте и ацетонитриле, нерастворимый в изопропаноле.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-RLT в единственной планируемой для выпуска дозировке 400 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Для дозировки:** | **400 мг** |
| *Действующее вещество:* |  |
| Ралтегравир калия / эквивалентно ралтегравиру | 434,40 мг / 400,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 102 | 169,400 мг |
| Полоксамер 407\* | 104,300 мг |
| Кальция гидрофосфат | 69,500 мг |
| Гипромеллоза 2208 | 43,440 мг |
| Лактозы моногидрат | 26,060 мг |
| Магния стеарат | 13,030 мг |
| Натрия стеарилфумарат | 8,688 мг |
| Пленочное покрытие: Опадрай II 85F240084, розовый  [поливиниловый спирт 40,0 %; титана диоксид 21,8 %; макрогол 4000 20,2 %; тальк 14,8 %; краситель железа оксид желтый 2,0 %; краситель железа оксид красный 1,2 %] | 26,065 мг |
| **Примечание:**  \* содержит 0,01% бутилгидрокситолуола в качестве антиоксиданта | |

Количественный и качественный состав действующего и вспомогательных веществ препарата РАЛТЕГРАВИР (код продукта - DT-RLT) (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует составу референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). Сопоставление составов DT-RLT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Исентресс ® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-RLT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) в единственной выпускаемой дозировке 400 мг.

| **Компонент** | **DT-RLT, 400 мг** | **Исентресс®,** **400 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Ралтегравир калия /  эквивалентно ралтегравиру | 434,40 мг /  400,00 мг | 434,40 мг /  400,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 102 | 169,400 мг | 169,4 мг |
| Полоксамер 407\* | 104,300 мг | 104,3 мг |
| Кальция гидрофосфат | 69,500 мг | 69,50 мг |
| Гипромеллоза 2208 | 43,440 мг | 43,44 мг |
| Лактозы моногидрат | 26,060 мг | 26,06 мг |
| Магния стеарат | 13,030 мг | 13,03 мг |
| Натрия стеарилфумарат | 8,688 мг | 8,688 мг |
| *Пленочное покрытие:* Опадрай II 85F240084, розовый  [поливиниловый спирт 40,0 %; титана диоксид 21,8 %; макрогол 4000 20,2 %; тальк 14,8 %; краситель железа оксид желтый 2,0 %; краситель железа оксид красный 1,2 %] | 26,065 мг | - |
| *Пленочное покрытие*:  Опадрай II розовый (85F194224)  [поливиниловый спирт 44,75%, макрогол 22,0%, тальк 21,415%, титана диоксид 11,32%, краситель железа оксид красный 0,495%, краситель железа оксид черный 0,02%] | - | 26,06 мг |
| **Примечание:**  \* содержит 0,01% бутилгидрокситолуола в качестве антиоксиданта | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-RLT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) в дозировке 400 мг (в четырех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в деаэрированной воде (среда по НД). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RLT эквивалентна кинетике растворения референтного препарата (фактор подобия F2 более 50 для всех сред растворения), что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены ниже.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-RLT в сравнении с препаратом Исентресс® в дозировке 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Р-РАЛТЕГРАВИР,**  **тппо 400 мг,**  **с. 010822** | **Исентресс®,**  **тппо 400 мг**  **с. 600322** |
| Деаэрированная вода | 15 | 31,0 | 26,4 |
| 30 | 53,3 | 50,8 |
| 45 | 67,2 | 70,4 |
| 60 | 78,1 | 82,2 |
| 120 | 97,9 | 98,0 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***73,1*** | |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 15 | 1,9 | 1,4 |
| 30 | 2,7 | 2,8 |
| 45 | 4,0 | 4,3 |
| 60 | 5,9 | 5,6 |
| 120 | 9,8 | 10,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***98,4*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 15 | 2,8 | 3,4 |
| 30 | 10,7 | 11,2 |
| 45 | 16,2 | 16,7 |
| 60 | 23,2 | 20,2 |
| 120 | 30,7 | 28,9 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***86,0*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 15 | 13,3 | 15,1 |
| 30 | 24,9 | 28,8 |
| 45 | 32,8 | 39,4 |
| 60 | 42,2 | 45,7 |
| 120 | 69,1 | 66,2 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***68,9*** | |
| **Примечание:**  тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RLT и Исентресс® в деаэрированной воде.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RLT и Исентресс® в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RLT и Исентресс® в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-RLT и Исентересс® в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 6 контурные ячейковые упаковки, вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение

Ралтегравир является ингибитором фермента интегразы ВИЧ-1, необходимого для встраивания вируса в геном клетки-хозяина и его последующего размножения. Препарат подавляет процесс ковалентного введения генома провируса, препятствуя его размножению и распространению инфекции. Ввиду высокого уровня генетической изменчивости ВИЧ-1 существует вероятность развития резистентности. Среди выявленных мутаций наиболее значительное повышение резистентности к ралтегравиру оказывали аминокислотные замены Q148H/K/R и N155H.

Ралтегравир довольно быстро всасывается (Tmax ≤ 0.6 часа) и метаболизируется (T1/2≤ 1,6 ч) ферментами печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов, выводящихся почками и с желчными секретами. В исследовании на мышах показан значительный уровень секреции ралтегравира с материнским молоком.

Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг (АО «Р-Фарм», Россия), были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии ралтегравира. Поскольку лекарственный препарат DT-RLT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

По результатам анализа опубликованных литературных источников было показано, что основной молекулярной мишенью ралтегравира является процесс встраивания линейной ДНК ВИЧ-1 в геном клеток-мишеней человека.

Значение LD50, установленное в ходе доклинических исследований, значительно варьировало в зависимости от вида животных. Для мышей было установлено LD50> 2000 мг/кг, для крыс <100 мг/кг, а для собак <250 мг/кг. При однократном введении высокие дозы ралтегравира хорошо переносились мышами и крысами. При использовании доз препарата >250 мг/кг, у собак отмечалась рвота.

В исследованиях хронической токсичности, были установлены вероятные органы мишени токсического действия – сердечно-сосудистая система (вследствие использования ралтегравира в виде калийной соли), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и гепатобилиарная система (повышение уровня АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и холестерина). При исследовании введения однократных доз ралтегравира, NOAEL установлен не был. Более тщательное исследование токсичности установило, что при многократном введении внутрь, NOAEL для мышей составляет 50 мг/кг/день, для крыс 120 мг/кг/день, а для собак <30 мг/кг/день.

Аллергенности, генотоксичности и канцерогенности у ралтегравира не выявлено. В исследовании на крысах была показана способность раствора ралтегравира вызывать эпителиальную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию вследствие хронического раздражения слизистой оболочки носа, и носоглотки. Однако, лекарственная форма, предназначенная для людей, представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Растворение в верхних отделах ЖКТ происходит медленно, поэтому риски развития хронического раздражения у людей крайне малы.

Ралтегравир не обладает выраженной репродуктивной и онтогенетической токсичностью. При использовании препарата на крысах, снижения фертильности у самцов и самок не наблюдалось. Ралтегравир не влиял на ранние процессы эмбрионального развития. NOAEL для мужской и женской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для эмбрионального развития составляет 600 мг/кг/день. Однако, дальнейшее введение высоких концентраций ралтегравира беременным самкам приводило к повышенной частоте появления избыточных ребер у потомства. NOAEL для пренатального периода развития крыс составил 300 мг/кг/день. При изучении влияния ралтегравира в постнатальный период выявлялись обратимые изменения слизистой оболочки желудка, NOAEL для молодых животных составил 50 мг/кг/день.В исследованиях на кроликах установлено, что NOAEL для материнской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для плода составляет 1000 мг/кг/день.

В открытых литературных источниках не представлено отдельных исследований местно-раздражающего действия ралтегравира при клиническом пути введения. Ралтегравир, как в виде свободного основания, так и калиевой соли, не является кожным сенсибилизатором. У собак обнаруживали местные изменения в местах инъекций препарата в дозе 30 мг/кг/день (отек и/или уплотнение и изменение цвета на красный/фиолетовый). При введении ралтегравира в дозе 100 мг/кг/день, также наблюдалось стойкое опухание и изменение цвета кожи передних конечностей на красный/пурпурный.

Анализ литературных данных токсичности вспомогательных веществ, основанный на информации, представленной в паспортах безопасности, свидетельствует о невозможности негативного (токсического) действия на организм человека в тех количествах, в которых вспомогательные вещества будут входить в готовую лекарственную форму.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Ралтегравир является ингибитором интегразы ВИЧ-1, фермента, кодируемым вирусным геномом и необходимым для репликации. Подавление активности интегразы предотвращает ковалентное введение, или интеграцию, линейной ДНК ВИЧ-1 в геном клетки-хозяина. В свою очередь, это препятствует формированию провируса ВИЧ-1 (рис. 3-1). Провирус необходим для управления процессом формирования вирусного потомства, и таким образом, ингибирование интегразы предотвращает распространение вирусной инфекции [24]. Ралтегравир не проявляет значительного ингибирующего действия в отношении фосфорилтрансфераз человека, таких как ДНК-полимеразы α, β и γ.

Интеграза кодируется частью гена *pol* ВИЧ-1 и катализирует пошаговую интеграцию вирусной ДНК в геном клетки. На первом этапе фермент действует как экзонуклеаза, отрезая нуклеотиды на 3’-концах ДНК ВИЧ. Затем происходит атака ДНК клетки хозяина, при которой интеграза проявляет эндонуклеазную активность, производя одноцепочечный разрез. На третьем этапе происходит встраивание вирусной ДНК в геном клетки путем ковалентного введения цепи и соединения концов. Образующаяся одноцепочечная брешь в 5 нуклеотидов заполняется клеточными полимеразами [26]. Ралтегравир ингибирует третий этап интеграции вирусной ДНК в геном клетки – ковалентное введение.

**Рисунок 3-1**. Этапы жизненного цикла ВИЧ-1 в CD4-лимфоцитах человека и точки приложение действия современных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции.

Step 1 represents HIV-1 entry into the host cell, which involves the binding of the viral envelope protein, glycoprotein 120 (gp120), to the CD4 molecule, followed by a conformational change in gp120 that allows binding to the chemokine host-cell receptor (e.g. CCR5 or CXCR4). Glycoprotein 41 (gp41), also part of the virus envelope, then mediates HIV-cell fusion to permit viral entry. The fusion inhibitor, enfuvirtide, blocks fusion between the virus (through gp41) and the CD4 molecule, and the CCR5 coreceptor antagonist, maraviroc, blocks viral binding (through gp120) to CCR5. Step 2 is reverse transcription, in which the single-stranded HIV-1 RNA is transcribed into double-stranded DNA by the HIV enzyme (polymerase) called reverse transcriptase. This step is the site of action of nucleoside and nucleotide reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs). Step 3 is the migration of HIV DNA into the nucleus and its integration into the DNA of the host cell, a process catalyzed by the viral enzyme integrase. Integrase strand-transfer inhibitors (INSTIs) target this step. Step 4 is the transcription of the HIV-1 DNA into HIV messenger RNA (mRNA) and HIV genomic RNA. Step 5 is the transport of the HIV-1 RNA out of the nucleus and the translation of HIV-1 mRNA into viral polyproteins. To be functional, the transcribed proteins must be cleaved into smaller component proteins, a process that occurs in step 6 through the action of the HIV-1 enzyme protease. This is the site of action of protease inhibitors. Step 7 is the assembly of viral genomic RNA and viral enzymes (reverse transcriptase, integrase, and protease) into viral particles. Step 8 is the budding and maturation of new viral particles, which then go on to infect other host cells.<div>Source: Gandhi M, Gandhi RT. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2014;371:248-59.</br>
© 2014 Massachusetts Medical Society. Figure and Legend Reproduced with permission.</div>

***Примечание:***

*1 этап. Рецепторное связывание и слияние липидной оболочки ВИЧ с клеточной мембраной;*

*2 этап. Обратная транскрипция в цитоплазме клетки;*

*3 этап. Интеграция вирусного генома в геном клетки-хозяина;*

*4 этап. Транскрипция с образованием мРНК и геномной РНК вируса;*

*5 этап. Трансляция мРНК ВИЧ для продукции вирусных белков;*

*6 этап. Разрезание полипептида на функциональные белки ВИЧ;*

*7 этап. Сбор вириона после репликации;*

*8 этап. Почкование вирусных частиц и их созревание [25].*

**3.1.2. Резистентность**

Исследование *in vitro* с использованием лабораторного изолята ВИЧ-1 (H9IIIB) показало возможность возникновения мутаций в гене интегразы, способствующих развитию резистентности к ралтегравиру. В ходе исследования штамм ВИЧ-1 был пересажен 18 раз на культуре клеток H9 в присутствии возрастающих концентраций ралтегравира (от 25 нмоль до 50 мкмоль). Количество аминокислотных замен в интегразе возрастало со следующим пассажем. Среди выявленных мутаций наиболее значительное повышение резистентности к ралтегравиру оказывали аминокислотные замены Q148K (повышение IC50 в 46 раз), Q148K/E138A (повышение IC50 в 90 раз) и Q148K/E138A/G140A (повышение IC50 в 508 раз) [27].

Аминокислотные замены, приводящие к изменению чувствительности ВИЧ-1 к ралтегравиру, под действием этого препарата и других ИИ представлены в таблице 3-1.

**Таблица 3-1.** Чувствительность к ралтегравиру у мутантов ВИЧ с аминокислотными заменами в интегразе (кратное изменение IC50 ≥2 раза) [27].

|  |  |
| --- | --- |
| **Мутация в интегразе** | **Кратное изменение IC50 для ралтегравира (среднее ± SEM)** |
| N155S | 19 ± 4 |
| F121Y/T125K | 7 ± 2 |
| T66I/L74M/V151I | 5 ± 0,6 |
| F121Y | 3 ± 0,6 |
| S153Y/N155S | 3 ± 0 |
| T125K/S153Y/N155S | 3 ± 0,5 |
| G140S/Q148H | 521 ± 35 |
| G140S/Q148R | 405 ± 158 |
| E92Q/N155H | 64 |
| Q148R | 27 ± 10 |
| Q148H | 24 ± 11 |
| N155H | 13 ± 2,4 |
| E92Q | 3 |
| Q148K/E138A/G140A | 508 ± 153 |
| Q148K/G140A | 257 ± 2,5 |
| Q148K/E138A | 90 ± 12 |
| Q148K | 46 ± 9 |
| E138A/G140A | 4 ± 0,5 |
| G140A | 3 ± 0,5 |
| SEM – стандартная ошибка среднего  Изменения в IC50 без указания SEM соответствуют однократным измерениям | |

Анализ результатов аминокислотных замен в интегразе ВИЧ-1 у резистентных штаммов *in vitro* показал существование двух основных путей развития резистентности: Q148H/K/R или N155H. Эти мутации часто сопровождались дополнительными аминокислотными заменами в интегразе: G140S, E92Q, L74I/M, E138A/K, G140A/S, или V151I. Было показано, что эти дополнительные замены в дальнейшем повышали уровень резистентности ВИЧ-1 к ралтегравиру [27].

Исследования с использованием метода компьютерного моделирования показало, что мутации в интегразе, связанные с развитием резистентности к ралтегравиру и другим ИИ, затрагивают аминокислоты, находящиеся в активном центре фермента и/или поблизости оснований, отвечающих за формирование координационной связи с ионами Mg2+, являющимися кофактором интегразы. Эти данные позволяют предположить, что ралтегравир взаимодействует с активным центром интегразы, или аминокислотами поблизости.

**3.1.3. Доклиническая фармакодинамика *in vitro***

Способность ралтегравира ингибировать ковалентное введение цепи ДНК исследовалась *in vitro* с использованием рекомбинантной интегразы ВИЧ-1 (HXB2). Было показано, что мощность ингибирования возрастала пропорционально концентрации препарата (IC50 = 10 нмоль). Также изучалась способность ралтегравира подавлять активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, действующей как ДНК-полимераза и РНКаза Н), и активность человеческих ДНК-полимераз α, β и γ. Полученные значения IC50 составили > 100, > 25, > 50, > 50 и > 50 мкмоль соответственно [27].

В исследовании *in vitro* проводилась оценка способности ралтегравира подавлять репликацию ВИЧ-1 (изолят H9IIIB) в культуре клеток Т-лимфоцитов человека (MT4). При использовании питательной среды, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS), 95%-ингибирующая концентрация для ралтегравира составила 18,7 ±14 нмоль, а на среде, содержащей 50% N-гидроксисукцинимид (NHS), IC95 = 31 ± 20 нмоль. В культуре мононуклеарных клеток периферической крови, активированных митогеном, значение IC95 для первичных изолятов ВИЧ-1 подтипа В, резистентных к ННИОТ и ИП, составило от 6 до 50 нМ (питательная среда с 20% FBS) [27]. В исследовании активности ралтегравира в отношении 23 ВИЧ-1 изолятов не-В-подтипов (A, C, D, F и G), а также 5-ти циркулирующих рекомбинантных форм (AE, AG, BF, BG и cpx), значение IC95 варьировало от 5 до 12 нМ [24]. В культуре лимфоидных клеток человека (CEMx174) значение IC95 составило 6,3 нМ для лабораторного изолята ВИЧ-1 (HXB2) (питательная среда с 10% FBS) [27] и 6,0 нМ для изолята ВИЧ-2 [24]. Активность ралтегравира против других вирусов не изучалась.

### 3.1.4. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Влияние ралтегравира на ФК других фармакологических агентов***

Данные полученные *in vitro* свидетельствуют о низкой способности ралтегравира (при однократном введении 1200 мг) вызывать клинически значимые эффекты при взаимодействии с субстратами основных ферментов метаболизма фармакологических препаратов. Ралтегравир не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3А *in vitro* (IC50>100 мкM). Он также не стимулирует активность CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 *in vitro*. Исследование лекарственного взаимодействия с мидазоламом подтвердило низкую склонность ралтегравира влиять на фармакокинетику (ФК) агентов, в метаболизме которых участвует CYP3A4. Также, ралтегравир не подавляет активность УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT), в частности UGT1A1, UGT2B7 (IC50>50 мкM), и не подавляет транспорт с участием P-гликопротеина (P-gp). На основе этих данных, предполагается, что ралтегравир не влияет на ФК препаратов, которые являются субстратами P-gp (например, ИП, ННИОТ, опиоиды, статины, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протонного насоса и др.). В исследованиях лекарственного взаимодействия, ралтегравир не проявил клинически значимого влияния на ФК гормональных контрацептивов, метадона, ламивудина, тенофира и этравирина [24].

***Влияние других фармакологических агентов на ФК ралтегравира***

Ралтегравир не является субстратом цитохрома Р450 (CYP). Согласно исследованиям *in vivo* и *in vitro*, ралтегравир выводится главным образом через UGT1A1-опосредованный путь. Известно, что рифампицин является мощным индуктором UGT1A1, что ведет к снижению концентрации ралтегравира в плазме при совместном применении. Поэтому, рекомендуется увеличивать дозу ралтегравира в таком случае. Исследование взаимодействия с другими индукторами UGT1A1, в частности фенитоином и фенобарбиталом, не проводилось. Одновременное использование ралтегравира с препаратами, снижающими активность UGT1A1, может привести к повышению его концентрации [24].

Аддитивный или синергетический противовирусный эффект отмечался при совместном использовании ралтегравира с ННИОТ (делавиридин, эфавиренз или невирапин), НИОТ (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир, зальцитабин и зидовудин), ИП (ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нельфинавир, ритонавир или саквинавир), или ИС (энфувиртид) против ВИЧ-1 (изолят H9IIIB) в культуре клеток Т-лимфоцитов человека (MT4) [24]. Эффект отмечался при концентрации ралтегравира от 3,125 до 9,375 nM [27]. В исследовании ФК взаимодействия между ралтегравиром и атазанавиром *in vitro* с использованием микросом печени крысы было показано, что атазанавир является достаточно мощным ингибитором глюкуронидации ралтегравира (IC50=2,2 мкM). При одновременном использовании этих препаратов у крыс в дозе атазанавира 50 мг/кг, отмечалось повышение AUC, Cmax и C8hr, и T1/2 для ралтегравира. При дозе атазанавира 5 мг/кг такого эффекта не наблюдалось [27].

Краткий обзор взаимодействия ралтегравира с другими лекарственными препаратами, представлен в таблице 3-2.

**Таблица 3-2.** Взаимодействие ралтегравира с другими лекарственными средствами [24].

| **Класс препаратов: название вещества** | **Влияние на концентрацию ралтегравира** | **Комментарий** |
| --- | --- | --- |
| **Препараты против ВИЧ-1** | | |
| Атазанавир | ↑ | Атазанавир, сильный ингибитор UGT1A1,  увеличивает концентрацию ралтегравира в плазме. Однако, поскольку сопутствующее использование не приводило к изменению безопасности в исследованиях фазы III, коррекция дозы не рекомендуется. |
| Атазанавир/ ритонавир | ↑ | Атазанавир/ритонавир увеличивает концентрацию ралтегравира в плазме. Однако, поскольку сопутствующее использование не приводило к изменению безопасности в исследованиях фазы III, коррекция дозы не рекомендуется. |
| Эфавиренз | ↓ | Эфавиренз снижает концентрацию  ралтегравира в плазме. Клиническое значение этого взаимодействия не было изучено. |
| Этравирин | ↓ | Этравирин снижает концентрацию  ралтегравира в плазме. Клиническое значение этого взаимодействия не было изучено. |
| Типранавир/ ритонавир | ↓ | Типранавир/ ритонавир снижает концентрацию ралтегравира в плазме. В исследованиях фазы III наблюдалась сопоставимая эффективность комбинации ралтегравира с этими препаратами относительно других схем лечения с применением ралтегравира. Поэтому, коррекция дозы не рекомендуется. |
| **Другие классы препаратов** | | |
| Омепразол | ↑ | Совместное введение с лекарственными средствами, повышающими pH желудочного сока (например, омепразолом)  может приводить к повышению уровня ралтегравира вследствие повышения его  растворимость при более высоком pH. Однако, в исследованиях фазы III было показано, что совместное использование ралтегравира с ингибиторами протонной помпы и Н2-блокаторами не привело к изменению безопасности. Таким образом, корректировка дозы не производится. |
| Рифампицин | ↓ | Рифампицин, сильный индуктор UGT1A1,  снижает концентрацию ралтегравира в плазме. При совместном применении, рекомендуемая дозировка ралтегравира составляет 800 мг два раза в день. |

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклиническая ФК ралтегравира изучалась на мышах, крысах, кроликах и собаках.

***Всасывание***

Ралтегравир быстро всасывается (Tmax ≤ 0,6 часа) и является биодоступным при пероральном приеме [29]. Абсолютная биодоступность ралтегравира составила 61,6% у крыс и 70,0% у собак. После введения крысам разовой дозы ралтегравира от 40 до 240 мг/кг ФК была линейной в диапазоне доз от 40 до 120 мг/кг, но дальнейшего увеличения воздействия при повышении дозы до 120 мг/кг не наблюдалось. Таким образом, было достигнуто насыщение абсорбции. В исследовании у собак ФК была линейной в диапазоне доз от 5 до 45 мг/кг. При дальнейшем увеличении дозы ФК показатели росли медленнее, насыщение абсорбции достигнуто при введении 135 мг/кг ралтегравира [27].

***Распределение***

Ралтегравир определялся в желудке, тонком кишечнике, печени, почках и мочевом пузыре в высоких концентрациях через 30 минут после введения. Ограниченное распределение наблюдалось для тканей мозга и легких. Концентрация ралтегравира во всех тканях быстро снижалась после достижения максимального значения. Через 24 часа после введения препарата, его уровень в большинстве тканей был ниже предела количественного определения (<2-кратная фоновая радиоактивность). Уровень связывания ралтегравира с белками плазмы составлял от 70% до 71% у мышей, от 73% до 75% у крыс, от 69% до 71% у собак и от 82% до 83% у людей. Дозозависимого эффекта при использовании концентраций ралтегравира от 2 до 10 мкг/мл не наблюдалось. Объем распределения у крыс и собак составляет от примерно 0,4 до 2 л/кг [29].

***Метаболизм***

В открытых литературных источниках приводится информация о том, что ралтегравир не метаболизируется в печени системой цитохрома Р-450. *In vitro* ралтегравир не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A и не индуцирует CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 (IC50> 100 мкМ). Основной путь метаболизма ралтегравира состоит в глюкуронизации, опосредованной UGT1A1, что происходит в гепатоцитах. Совместное введение мощных ингибиторов или индукторов UGT1A1 может изменять уровни ралтегравира в плазме. Было показано, что основным метаболитом ралтегравира является глюкуроноконьюгированное производное М2. У всех изученных животных в небольших концентрациях также выявляются производные глюкозы (М1) и ацетил гидразина (М3) [29].

В концентрации 100 мкМ, ралтегравир не ингибирует P-gp и подавляет только 22% транспорта, опосредованного белком устойчивости к раку молочной железы (BCRP). Ралтегравир не ингибирует органический анион-переносящий полипептид (OATP)1B1, но подавляет 40% активности OATP1B3 и 16% активности транспортера органических катионов (OCT)1 в концентрации 100 мкМ *in vitro* [28].

***Выведение***

Ралтегравир является препаратом с низким для собак и промежуточным для крыс клиренсом с коротким периодом полувыведения из плазмы (T1/2≤ 1,6 ч). У мышей, крыс и собак ралтегравир выделялся с мочой и калом. У крыс и собак от 50% до 74% и от 13% до 31% введенной дозы препарата выводилось с калом и мочой соответственно. У крыс наблюдалось выделение ралтегравира с молоком. Соотношение концентраций препарата в молоке и плазме составляло 3,34 при введении 300 мг/кг/день и 2,55 при использовании дозы 600 мг/кг/день.

У людей, получивших однократную дозу в 200 мг ралтегравира, 51% и 32% дозы были выведены с калом и мочой, соответственно, через 10 дней после введения дозы. В моче доля ралтегравира и его метаболита, глюкуронида (M2), составляла 23% и 9% от дозы, соответственно. В кале был обнаружен только ралтегравир. В плазме человека на ралтегравир приходилось 70% общей радиоактивности, а на M2 - большую часть оставшейся радиоактивности. У людей, значительная часть ралтегравира, выделяемого с калом, вероятно, образуется в результате гидролиза M2, секретируемого с желчью [27].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

В исследованиях токсичности использовали раствор или суспензию ралтегравира в 0,5% метилцеллюлозе или полиэтиленгликоле, которые вводили перорально. Контрольной группе вводили носитель, использующийся в препарате ралтегравира. Было проведено пять исследований токсичности ралтегравира на мышах, крысах и собаках для определения его острой токсичности при однократном пероральном приеме. В исследовании TT032616 препарат хорошо переносился мышами в дозах до 2000 мг/кг (LD50> 2000 мг/кг). Внутривенное введение 9% калиевой соли ралтегравира крысам вызывало смертность при использовании доз ≥200 мг/кг. У выживших животных наблюдалось изменение массы тела. Физикальные признаки, связанные с использованием ралтегравира, отмечались при дозах препарата в 100, 200 и 400 мг/кг/день. Основываясь на этих результатах, самая высокая переносимая доза составляла 100 мг/кг/день. Уровень ненаблюдаемого воздействия (NOAEL) установлен не был [29].

В исследовании на собаках использовались дозы 100, 250, 500 и 1000 мг/кг. При пероральном введении собакам ралтегравир хорошо переносился до 250 мг/кг. При дозах ≥500 мг/кг у животных наблюдалась рвота [27].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при применении многократных доз проводились на мышах, крысах и собаках путем введения через желудочный зонд.

***Исследование токсичности на мышах***

В исследовании токсичности (TT051023) носитель и ралтегравир (50, 500, 1000, 2500 и 5000 мг/ кг/день) вводили самцам и самкам мышей в течение 14 недель перорально. В таблице ниже приведены данные по смертности среди самок и самцов в зависимости от введенной дозы.

**Таблица 3-3.** Смертность самок и самцов мыши в исследовании с многократным введением ралтегравира [27].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доза ралтегравира,** **мг/кг/день** | **Количество смертей среди самцов, (% от общего числа)** | **Количество смертей среди самок (% от общего числа)** |
| 5000 | 7 (47%) | 6 (40%) |
| 2500 | 9 (60%) | 8 (53%) |
| 1000 | 5 (33%) | 7 (47%) |
| 500 | 3 (20%) | 0 (0%) |

У мышей, получавших ралтегравир в дозе 500 мг/кг/день, были выявлены вздутие живота, затрудненное дыхание, снижение набора веса, снижение активности. Гистопатологическая эрозия слизистой оболочки желудка и эзофагит, наблюдаемые в группе 500 мг/кг/день, были связаны с раздражающим действием ралтегравира. NOAEL был определен как 50 мг/кг/день [27].

***Исследования токсичности на крысах***

В исследовании, проводившемся в течение 5 недель (TT040079), самкам и самцам крыс перорально вводили носитель и ралтегравир (150, 300, 450 и 600 мг/кг/ день). Основными отклонениями были повышение АЛТ у самок при дозе 600 мг/кг/день и воспаление слизистой оболочки желудка у самцов и самок при ≥ 300 мг/кг/день и ≥ 450 мг/кг/день, соответственно. Также, наблюдалось повышенное слюноотделение, независимо от дозы препарата.

В исследовании, проводившемся в течение 14 недель (TT031190), крысам вводили носитель и ралтегравир (30, 90 и 120 мг/кг/день) перорально. В результате, эффектов, связанных с лечением, не выявлено. У всех групп животных, получавших ралтегравир, наблюдалось повышенное слюноотделение. Было установлено, что NOAEL составляет 120 мг/кг/день.

В исследовании (TT046022) крысам вводили носитель и ралтегравир (30, 120 и 90/600 мг/кг/день [доза была увеличена с 59-го дня]). В результате, из-за эффектов, связанных с лечением, умерли 3 из 20 самцов и 1 из 20 самок в группе 90/600 мг/кг/день. Основные изменения у выживших животных включали снижение прибавки массы тела, аномальные звуки при дыхании, воспаление носоглотки. Значение NOAEL не установлено.

***Исследования токсичности на собаках***

В исследовании, проводившемся в течение 5 недель (TT049811), животным вводили носитель и ралтегравир (125, 250 и 500 мг/кг/день). При пероральном введении ралтегравира не было выявлено эффектов, связанных с лечением, за исключением рвоты, возникающей в течение 30 минут после приема дозы ≥ 250 мг/кг/день. Было установлено, что NOAEL составляет 500 мг/кг/день.

В исследовании, длившемся 53 недели (TT049001), носитель и ралтегравир вводили в дозе 15, 90 и 5/360 мг/кг/день (доза была увеличена через 14 недель). Эффектов, связанных с введением ралтегравира, за исключением рвоты, возникающей в течение 30 минут после приема дозы 360 мг/кг/день, не установлено. NOAEL составил <360 мг/ кг/день [27].

В исследовании, в ходе которого ралтегравир вводился собакам внутривенно, у животных были выявлены выявили изменения уровня ферментов печени и биохимии почек. Трехдневное нарастание токсичности (до дозы 100 мг/кг/день) привело к повышению АСТ, АЛТ и ЩФ. У самок наблюдалось незначительное интерстициальное воспаление коркового слоя почек. Смертность наблюдалась при внутривенном введении ралтегравира в дозе 358 мг/кг и была связана с сердечной аритмией, что вероятно объясняется повышением уровня калия (ралтегравир используется в виде калиевой соли). Таким образом, максимально переносимая доза ралтегравира, в виде монокалиевой соли, при внутривенном введении, составила <358 мг/кг.

Изменения, связанные с лечением, наблюдались через 7 дней после введения препарата в дозе 30 и 100 мг/кг/день. У собак обнаруживали местные изменения в местах инъекций (отек и/или уплотнение и изменение цвета на красный/фиолетовый). При введении ралтегравира в дозе 100 мг/кг/день, также наблюдалось стойкое опухание и изменение цвета кожи передних конечностей на красный/пурпурный, снижение массы тела, повышение уровня АЛТ и АСТ, ЩФ и холестерина. На основании физиологических изменений, наблюдаемых при введении ралтегравира в дозе 30 мг/кг/день, NOAEL составил <30 мг/кг/день [29].

***Оценка ФК в исследованиях токсичности***

Результаты 27-недельного исследования на мышах показывают, что при высокой дозе, 400 мг/кг/день у самок и 250 мг/кг/день у самцов, системное воздействие ралтегравира примерно в 2 раза выше (самки) или равно (самцы) такому у людей (AUC =54 мМ×час) при пероральном приеме 400 мг препарата. Расчёт проводился с учетом поправки на 30% и 17% несвязанного лекарственного средства у мышей и людей, соответственно.

Результаты 26-недельного исследования на крысах показывают, что при дозе от 300 до 600 мг/кг/день у самок и от 150 до 300 мг/кг/день у самцов, системное воздействие ралтегравира примерно в 10,3 раза выше (самки) или 1,7 раза выше (самцы), чем такое у людей (AUC =54 мМ×час) при пероральном приеме 400 мг препарата. Расчёт проводился с учетом поправки на 26% и 17% несвязанного лекарственного средства у крыс и людей, соответственно.

При внутривенном введении ралтегравира собакам в дозе, меньшей чем NOEL, значения AUC и Cmax были в 6,5 и 24 раза выше, соответственно, чем такие при использовании клинически рекомендуемой пероральной дозы 400 мг [29].

**3.3.3. Аллергенность**

В открытых литературных источниках не найдено отдельных доклинических исследований аллергенности ралтегравира. Поскольку в инструкции по медицинскому применению ралтегравира приведена информация о возможном развитии гиперчувствительности на фоне терапии препаратом, исключить наличие аллергенности у ралтегравира невозможно [19].

**3.3.4. Канцерогенность**

Краткосрочных исследований канцерогенности ралтергавира не проводилось. Долгосрочные исследования проводились на мышах и крысах. В исследовании TT051117 с повторным введением, самцам мышей (50 животных) перорально вводили носитель или ралтегравир в дозах 50, 100 или 250 мг/кг/день, а самкам мышей (50 животных) – в дозах 50, 250 или 400 мг/кг/день в течение 1 года. На 81-й неделе исследования, среди самцов было зарегистрировано 14, 15 и 9 смертей в группах, которым вводили дозы ралтегравира 50, 100 или 250 мг/кг/день соответственно. Для самок, было зафиксировано 8, 14 и 28 смертей при использовании доз 50, 250 или 400 мг/кг/день, соответственно. Летальный исход у самок, принимавших высокие дозы, был связан с воспалением носа или трахеи из-за стойкого рефлюкса в дыхательных путях. Гистоморфологическое исследование на 76-й неделе приема ралтегравира не выявило опухолей слизистой оболочки носа или носоглотки, хронического воспаления, эпителиальной гиперплазии или метаплазии слизистой оболочки носа и носоглотки. При NOAEL системная экспозиция была аналогична таковой при клинической дозе 400 мг дважды в день.В исследовании TT056040, самцам крыс (50 животных) перорально вводили повторные дозы носителя или ралтегравира в 50, 150 или 300 мг/кг/день, а самкам крыс (50 животных) – дозы в 50, 300 или 600 мг/кг/день в течение 1 года. Через 81 неделю в группах самцов, получавших ралтегравир в дозах 50, 150 и 300 мг/кг/день было зафиксировано 11, 15 и 16 смертей соответственно. Для самок наблюдалось 9, 13 и 23 смертей в группах, получавших 50, 300 или 600 мг/кг/день ралтегравира, соответственно. Гистоморфологическое исследование проводилось через 76 недель и выявило воспаление, эпителиальную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию вследствие хронического раздражения слизистой оболочки носа, и носоглотки. Пять плоскоклеточных карцином слизистой оболочки носа и носоглотки были идентифицированы у самок животных, получавших ралтегравир в высоких дозах, а хондросаркома носа наблюдалась у одного самца крысы из группы, получавшей 150 мг/кг/день [29].

Следует учитывать, что хроническое раздражение слизистой оболочки носа и носоглотки отмечались у животных, принимавших раствор ралтегравира. Лекарственная форма, предназначенная для людей, представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Растворение происходит медленно, в верхних отделах ЖКТ, поэтому риски развития хронического раздражения у людей крайне малы.

**3.3.5. Генотоксичность**

Ралтегравир был протестирован на генотоксичность в четырех исследованиях GLP, направленных на выявление мутагенности, способности повреждать ДНК и кластогенности. Препарат не показал мутагенных и/или генотоксических эффектов *in vitro* в тестах Эймса с использованием штаммов *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* (TT038029), анализе методом щелочной элюции с использованием первичных гепатоцитов крысы (TT038381), в анализе хромосомной аберрации на клетках яичника китайского хомячка (TT038681) и in *vivo* в микроядерном тесте на мышах (TT038619). Все исследования проводились с использованием различных доз, было показано отсутствие генотоксичного потенциала ралтегравира [27].

**3.3.6. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность**

Репродуктивная токсичность ралтегравира изучалась в исследованиях фертильности на крысах (TT047420, TT057180) и исследованиях пренатальной и постнатальной токсичности на крысах и кроликах (TT047090, TT047220). Было проведено исследование ювенильной токсичности на крысах (TT047420).

***Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития до имплантации на крысах (TT047420, TT057180)***

Самцам крыс перорально вводили повторные дозы носителя или ралтегравира (100, 300 или 600 мг/кг/день) в течение 8 недель, начиная с 4 недель до спаривания, а самкам крыс перорально вводили носитель или ралтегравир (150, 300 или 600 мг/кг/день) за 2 недели до спаривания, во время спаривания и до 7 дня беременности. В результате не было выявлено никаких эффектов, связанных с применением препарата. NOAEL для мужской и женской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для эмбрионального развития составляет 600 мг/кг/день.

***Исследование воздействия на эмбрион-плод, пренатальное и постнатальное развитие, включая материнский организм, на крысах (TT047090)***

Самкам крыс перорально вводили повторные дозы носителя или ралтегравира (100, 300 или 600 мг/кг/день) с 6 дня по 20 день беременности (группа кесарева сечения) или 20 дня лактации (группа естественных родов). В результате у поколения F1 группы 600 мг/кг наблюдалась повышенная частота появления избыточных ребер, превышающая лабораторный фон. NOAEL для поколений F0 и F1 составили 600 мг/кг/день и 300 мг/кг/день, соответственно.

***Исследование ювенильной токсичности на крысах (TT057300)***

Молодым крысам перорально вводили повторные дозы носителя или ралтегравира (50, 200 или 600 мг/кг/день) с 5-го дня по 8-й день постнатального развития. При дозе ≥ 200 мг/кг были отмечены воспаление и негландулярная вакуолизация слизистой оболочки желудка. Указанные изменения исчезли после 6-недельного периода восстановления. Было установлено, что NOAEL для молодых животных составляет 50 мг/кг/день.

***Исследование развития эмбриона и плода на кроликах (TT047220)***

Беременным кроликам перорально вводили повторные дозы носителя или ралтегравира (100, 500 или 1000 мг/кг/день) с 7-го по 20-й день беременности. Эффектов, связанных с использованием ралтегравира, не наблюдалось. Было установлено, что NOAEL для материнской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для плода составляет 1000 мг/кг/день.

**3.3.7. Местно-раздражающее действие**

Было проведено 7 исследований местной переносимости: 3 *in vitro*, 2 на мышах (местное применение) и 2 у кроликов (контакт с кожей). Было показано слабое раздражающее действия свободного основания ралтегравира, и сильное раздражающее действие его калийной соли в анализе помутнения роговицы крупного рогатого скота (BCOP) *in vitro*. В исследовании на кроликах нанесение препарата на кожу животных не вызывало признаков раздражения. Анализ локальных лимфатических узлов (LLNA) у мышей и исследование кожного раздражения на кроликах показали, что ралтегравир, как в виде свободного основания, так и калиевой соли, не является кожным сенсибилизатором.

У собак обнаруживали местные изменения в местах инъекций препарата в дозе 30 мг/кг/день (отек и/или уплотнение и изменение цвета на красный/фиолетовый). При введении ралтегравира в дозе 100 мг/кг/день, также наблюдалось стойкое опухание и изменение цвета кожи передних конечностей на красный/пурпурный.

Отдельных исследований местно-раздражающего действия при клиническом пути введения выполнено не было. В проведенных доклинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта у собак, в частности рвота [27].

## Список литературы

1. Chinen J., Shearer, WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125: S195–S203.
2. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS Pandemic1. Emerg Infect Dis. 2018;24(3):413-416. doi:10.3201/eid2403.171797
3. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet. Электронный ресурс [https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet], дата обращения 06.08.2022 г.
4. Fettig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):323-337. doi:10.1016/j.idc.2014.05.001
5. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021: Towards ending AIDS. Электронный ресурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf], дата обращения 07.08.2022 г.
6. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Айзатулина Р.Р., Липина Е.С. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2017 г. МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ДЕСЯТИЛЕТИЕ ДЕТСТВА В РОССИИ. Электронный ресурс [http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/18/may/tezis.pdf#page=10], дата обращения 07.08.2022 г.
7. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. 2018. Электронный ресурс [http://www.med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/140/724], дата обращения 07.08.2022 г.
8. Belyakov N, Rassokhin V, Kolbin A et al. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND FINANCIAL COMPONENTS OF RESULTS OF LONG-TERM ANTIRETROVIRAL THERAPY OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;11(4):7-19. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-7-19
9. Ostankova Y, Schemelev A, Zueva E, Churina M, Valutite D, Semenov A. HIV MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND PHARMACO-RESISTANCE IN PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY FAILURE IN ARKHANGELSK DISTRICT. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;11(4):79-90. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90
10. Global action plan on HIV drug resistance 2017-2021. Электронный ресурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255883/9789241512848-eng.pdf?sequence=1], дата обращения 07.08.2022 г.
11. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine (Baltimore)*. 2018;46(6):356-361. doi:10.1016/j.mpmed.2018.03.010 f
12. Vella S, Schwartländer B, Sow S, Eholie S, Murphy R. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012;26(10):1231-1241. doi:10.1097/qad.0b013e32835521a3
13. Инструкция по медицинскому применению препарата невирапин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=430cd5da-c70f-42c7-b13f-0f6c13e5682c&t=
14. Инструкция по медицинскому применению препарата зидолам-Н http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7a3e6dc9-257d-40e0-b7c2-48c0508c9931&t=
15. Инструкция по медицинскому применению препарата саквинавир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=417e2b0a-79d7-499a-bb8b-377b0769fc70&t=
16. Инструкция по медицинскому применению препарата маравирок http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=5e0abb4a-78d8-4d1a-9975-bcf75a64177a&t= р
17. Volberding PA. HIV Treatment and Prevention: An Overview of Recommendations From the IAS-USA Antiretroviral Guidelines Panel. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):17-24.
18. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Электронный русурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1], дата обращения 08.08.2022 г.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата ралтергавир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7b6b7251-ce5e-4ec6-bae8-66d89cc76837&t=
20. Инструкция по медицинскому применению препарата долутегравир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e5b737e6-44e9-4e62-8b7e-2a8e89f09cf6&t= р
21. Инструкция по медицинскому применению препарата тенофовира алафенамид http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9a4d4ee7-4a6c-47cd-b3d1-ebcd351d8169&t=
22. Инструкция по медицинскому применению препарата эмтрицитабин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=35e59fe9-b935-4739-9f8b-d81f33380dc8&t=
23. Инструкция по медицинскому применению препарата фосфаладин http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=44c27632-570a-4ee2-bb95-55318b67af8a&t=р
24. Center for drug evaluation and research. Approval package for Isentress. Электронный ресурс [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2009/022145Orig1s004.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
25. Spach DH. Antiretroviral Medications and Initial Therapy. National HIV Curriculum, 2020. Электронный ресурс [https://cdn.hiv.uw.edu/pdf/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all], дата обращения 08.08.2022 г.
26. Craigie R. The molecular biology of HIV integrase. *Future Virol*. 2012;7(7):679-686. doi:10.2217/FVL.12.56
27. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Insentress: Report on Deliberation Results. Электронный ресурс [https://www.pmda.go.jp/files/000153689.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
28. Isentress: Assessment report. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/isentress-h-c-860-x-0059-epar-assessment-report-extension\_en.pdf
29. EMA scientific discussions. Isentress. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/isentress-epar-scientific-discussion\_en.pdf
30. Thomson M, Nájera R. Increasing HIV‐1 Genetic Diversity in Europe. *J Infect Dis*. 2007;196(8):1120-1124. doi:10.1086/521683
31. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)», 2018. Электронный ресурс [http://rushiv.ru/prikaz-mz-rf-802n-ot-20-11-2018/], дата обращения 10.08.2022 г.
32. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. «ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека», 2017. Электронный ресурс [http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-profilaktika-perinatalnoj-peredachi-virusa-immunodefitsita-cheloveka/], дата обращения 10.08.2022 г.
33. Инструкция по медицинскому применению препарата биктегравир https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=d99126d2-e84c-49f9-a6a4-3473eb3ba8cd&t=
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Генвоя® http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6f07ec1e-7bf6-4e8e-a737-92a3abc07c79&t

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-RLT производства АО «Р-Фарм» представляет собой воспроизведенный препарат ралтегравира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды), которому DT-RLT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах ралтегравира у человека, полученные в исследованиях препарата Исентресс®.

Фармакокинетика ралтегравира была исследована как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. Ралтегравир является субстратом глюкуронозилтрансферазы UGT1A1, тогда как его неактивный метаболит (M2) не поддается дальнейшему действию ферментов. Ралтегравир не является субстратом и не влияет на активность P-gp и CYP. Ралтегравир является активным лекарством с быстрым всасыванием и относительно коротким периодом полувыведения. Инактивация ралтегравира происходит с участием печеночного фермента UGT1A1, поэтому совместное применение с его мощными индукторами и/или ингибиторами не рекомендуется или требует корректировки дозы ралтегравира. Лекарственные взаимодействия ралтегравира были изучены у здоровых добровольцев.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности ралтегравира (Исентресс®) были направлены на оценку частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, как ранее не леченных, так и получавших лечение комбинациями препаратов АРТ, а также имеющих ко-инфекцию вирусом гепатита В и/или С. Доказательства эффективности ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее получавших АРТ, основаны на анализе данных за 96 недель двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколы 018 и 019). Эффективность ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, была основана на анализе данных за 240 недель рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем (STARTMRK, протокол 021). В исследования были включены пациенты с ко-инфекцией ВГВ и/или ВГС. В большинстве исследований, участники принимали 800 мг ралтегравира (таблетки, 400 мг, 2 раза в сутки), и только в исследовании ONCEMARK использовался реформулированный препарат ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в сутки) для сравнения его эффективности с общепринятой схемой. Продолжительность лечения в каждом исследовании была фиксированная и не зависела от уровня РНК ВИЧ-1 у пациентов (без алгоритма модификации в зависимости от ответа).

Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как концентрация РНК ВИЧ-1 ниже предела количественного определения через 48 недель после завершения терапии, являлся первичной конечной точкой в исследованиях и определял успешность проведенной терапии.

На сегодня, проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, у здоровых добровольцев» с использованием лекарственного препарата, произведенного на другой производственной площадке, а также содержащего ралтегравир калия в другой физико-химической форме. Готовится отчет о данном исследовании.

На момент подготовки настоящей брошюры исследователя проведен статистическый анализ, по результатам которого определено значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) для основных фармакокинетических показателей (Cmax и AUC(0-t)) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). В таблицах ниже представлены расчеты и полученные значения CVintra для Cmax, AUC(0-t) и AUC(0-∞) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

**Таблица 4-1.** Оценка внутрииндивидуальной вариабельности для основных фармакокинетических показателей референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Оценка внутрисубъектной вариации** | **Коэффициент внутрисубъектной вариации (CVintra (R))** |
| AUC(0-24) | 0,468 | 77,25% |
| AUC(0-**∞**) | 0,425 | 72,77% |
| Cmax | 0,709 | 101,59% |
| **Примечание:**  1 CVintra – интраиндивидуальный коэффициент вариабельности.  R – референтный препарат Исентресс®. | | |

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Ралтегравир является ингибитором фермента интегразы ВИЧ-1, необходимого для встраивания вируса в геном клетки-хозяина и его последующего размножения. Препарат содержит фармакологически активное вещество, ралтегравир, которое достаточно быстро метаболизируется печенью с образованием фармакологически неактивных метаболитов, выводимых с калом и мочой.

#### 4.1.1.1. Всасывание

В исследовании с участием здоровых добровольцев, получавших однократные пероральные дозы ралтегравира натощак, ралтегравир быстро всасывался с Tmax равным примерно 3 часа после приема. При увеличении дозы в пределах от 100 мг до 1600 мг, AUC и Cmax увеличиваются пропорционально. Концентрация препарата через 12 часов (C12ч) увеличивается пропорционально дозе в пределах от 100 до 800, и растет в меньшей степени, чем доза в диапазоне от 800 до 1600 мг [1]

При приеме ралтегравира в рекомендуемом терапевтическом режиме (1 таблетка, 400 мг, 2 раза в сутки) стабильное фармакокинетическое состояние достигается быстро, в пределах первых 2 дней с начала приема. Значения AUC и Cmax показывают незначительное накопление или его отсутствие, в то время как параметр C12 свидетельствует о небольшом накоплении. Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена [2]. В исследовании баланса массы с участием 8 добровольцев мужского пола, получившим однократную дозу [14C]-ралтегравира в 200 мг натощак, минимальное значение биодоступности составило 32% [3]. Также, было показано, что присутствие лактозы в качестве наполнителя повышало биодоступность ралтегравира по сравнению с поликсамером (AUC0-∞: 25,69 мкмоль×ч/л против 16,07 мкмоль×ч/л; среднее геометрическое (90% ДИ для отношения средних геометрических): 0,63 (0,51, 0,77)).

Исследования ФК проводились как с применением терапевтической дозы ралтегравира, так и других концентраций. Было показано, что величина системной экспозиции при приеме 1200 мг (2 таблетки по 600 мг) значительно выше, чем при приеме 1200 мг (3 таблетки по 400 мг) и 800 мг (2 таблетки по 400 мг) [2]. В таблице ниже представлены основные ФК параметры для исследованных дозировок ралтегравира.

**Таблица 4-2.** Значения основных ФК параметров на 5-ый день исследования для изученных дозировок ралтегравира.

| **ФК параметр** | **1200 мг**  **(2 табл. по 600 мг)** | **1200 мг**  **(3 табл. по 600 мг)** | **800 мг**  **(2 табл. по 400 мг)** |
| --- | --- | --- | --- |
| GM (CV%) Ctrough (нМ) | 81,1 (72%) | 83,5 (53%) | 130,9 (56%) |
| AUC0-24 (мкмоль×ч/л) (CV%) | 59,5 (34%) | 49,0 (73%) | 25,4 (106%) \* |
| Cmax (мкмоль/л) CV%) | 20,6 (44%) | 14,1 (99%) | 3,4 (153%) |
| **Примечание:**  GM: среднее геометрическое; CV: коэффициент вариации; \* 2× AUC0-12 | | | |

**Таблица 4-3.** Внутри- и меж индивидуальная вариабельность основных ФК параметров у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

| **ФК параметр** | **Первое измерение, среднее ± СО** | **Второе измерение, среднее ± СО** | **Внутри-индивидуальная**  **Вариабельность, CV (размах)** | **Меж- индивидуальная вариабельность, CV** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cmax*, нг/мл* | 3862 ± 2480 | 3393 ± 3039 | 43% (1 до 92) | 75% |
| Tmax*, мин* | 120 (60 до 360) | 120 (60 до 360) | 37% (0 до 85) | 61% |
| Уровень абсорбции (Cmax/C0) | 44 ± 80 | 20 ± 23 | 64% (2 до 122) | 185% |
| AUC0–4, нг×ч/мл | 9280 ± 7168 | 8195 ± 7734 | 42% (3 до 116) | 84% |
| AUC0–12, нг×ч/мл | 15 714 ± 12 450 | 12 639 ± 10 667 | 36% (1 до 77) | 81% |
| **Примечание:**  СО: стандартное отклонение; CV: коэффициент вариации. | | | | |

Исследования ФК показали, что ралтегравир характеризуется значительной внутри- и межиндивидуальной вариабельностью. В таблице ниже представлены основные ФК параметры, измеренные в ходе двух последовательных визитов у 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших ралтегравир (таблетки 400 мг, 2 раза в сутки), и соответствующие показатели вариабельности [4].

Ралтегравир можно принимать с пищей или без нее. Исследование влияния пищи на ФК препарата проводили с участием ВИЧ-инфицированных пациентов. Было показано, что применение нескольких доз ралтегравира после еды с умеренным содержанием жира (600 ккал, 21 г жира) не влияет на AUC в клинически значимой степени по сравнению с приемом натощак. При этом значение С12ч ралтегравира был на 66% выше, а Cmax была на 5% выше после еды с умеренным содержанием жира по сравнению с приемом натощак. Применение ралтегравира после приема пищи с высоким содержанием жиров (825 ккал, 52 г жира) приводило к увеличению значений AUC и Cmax примерно в 2 раза, а C12ч – в 4,1 раза. Введение ралтегравира после приема пищи с низким содержанием жира (300 ккал, 2,5 г жира) снижало AUC и Cmax на 46% и 52%, соответственно, без влияния на C12ч [1]. В таблице ниже представлены ФК параметры для ралтегравира в зависимости от приема пищи.

**Таблица 4-4.** Значения основных ФК параметров в стационарном состоянии в зависимости от приема пищи.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Тип завтрака, GM (N=19)** | | | | **GMR еда/натощак**  **(90% ДИ)** | | |
| **ВЖ** | **УЖ** | **НЖ** | **Натощак** | **ВЖ** | **УЖ** | **НЖ** |
| C12 (нмоль/л) | 453 | 182 | 93,9 | 110 | 4,13  (2,60, 6,57) | 1,66  (1,04, 2,64) | 0,86  (0,54, 1,36) |
| AUC0-12 (мкмоль×ч/л) | 21,2 | 11,3 | 5,38 | 10,0 | 2,11  (1,60, 2,80) | 1,13  (0,85, 1,49) | 0,54  (0,41, 0,71) |
| Cmax (мкмоль/л) | 5,32 | 2,85 | 1,31 | 2,71 | 1,96  (1,41, 2,73) | 1,05  (0,75, 1,46) | 0,48  (0,35, 0,67) |
| Tmax (ч) мин-макс\* | 4,00 (1,05 12,00) | 4,00 (1,00 10,00) | 3,00 (0,50 12,00) | 3,00 |  |  |  |
| **Примечание:**  GM: среднее геометрическое; GMR: соотношение геометрических средних; 90% ДИ: 90% доверительный интервал; ВЖ: завтрак с высоким содержанием жира; УЖ: завтрак с умеренным содержанием жира; НЖ: завтрак с низким содержанием жира; \* для Tmax приведены среднее (минимальное, максимальное) значения. | | | | | | | |

Было показано, что еда увеличивает изменчивость ФК параметров в сравнении с приемом препарата натощак. Коэффициент вариации для внутри-индивидуальной вариабельности по C12ч составил 201%, 123% и 221% в случае приема ралтегравира совместно с пищей с низким, умеренным и высоким содержанием жира, соответственно. При приеме препарата натощак коэффициент вариации для внутри-индивидуальной вариабельности по C12ч составил 47% [3].

#### 4.1.1.2. Распределение

Примерно 83% ралтегравира в крови находится в связанном с белками плазмы состоянии, при диапазоне концентраций от 2 до 10 мкМ. В двух исследованиях с участием ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших ралтегравир 400 мг два раза в сутки, ралтегравир был обнаружен в спинномозговой жидкости. В первом исследовании (n = 18) медиана концентрации в спинномозговой жидкости составляла 5,8% (размах от 1 до 53,5%) от соответствующей концентрации в плазме крови. Во втором исследовании (n = 16) средняя концентрация в спинномозговой жидкости составила 3% (диапазон от 1 до 61%) от соответствующей концентрации в плазме. Полученные значения примерно в 3–6 раз меньше, чем концентрация свободной фракции ралтегравира в плазме [1].

#### 4.1.1.3. Метаболизм

Период полувыведения ралтегравира составляет примерно 9 часов, при этом более короткий период полувыведения в α-фазе (~ 1 час) соответствует большей части AUC. В исследовании баланса массы, основным циркулирующим в плазме веществом был [14C]-ралтегравир, который составлял примерно 70% от общего уровня радиоактивности. Оставшаяся радиоактивность в плазме была обусловлена [14C]-​​ралтегравир-глюкуронидом, или метаболитом М2. Структурная формула ралтегравира и М2 представлена на рисунке ниже. Исследования показывают, что UGT1A1 является основным ферментом, ответственным за образование ралтегравир-глюкуронида [5].

**Рисунок 4-1.** Структурная формула ралтегравира и ралтегравир-глюкуронида (М2) [5].



\* соответствует позиции [14C] метки.

#### 4.1.1.4. Выведение

UGT1A1-опосредованная глюкуронизация является основным механизмом клиренса ралтегравира у людей. После перорального приема радиоактивно меченного ралтегравира, примерно 51% и 32% дозы выводилось с калом и мочой, соответственно. В кале присутствовал только ралтегравир, большая часть которого вероятно образовалась путем гидролиза ралтегравир-глюкуронида, секретируемого с желчью. В моче были обнаружены ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, составляющие 9 и 23% дозы, соответственно [7].

#### 4.1.1.5. Фармакокинетика у особых групп пациентов

***Подростки и дети***

Дозы для подростков и детей старше 6 лет для лечения ВИЧ-1 инфекции рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегравира сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Фармакокинетика ралтегравира у детей младше 2 лет не изучалась [17].

***Пожилые пациенты***

Проводился комплексный анализ влияния возраста на ФК ралтегравира при дозе 800 мг (таблетки 400 мг, 2 раза в сутки) и 1200 мг (таблетки 600 мг, 2 раза в сутки). Согласно полученным данным, коррекция дозы не требуется [6].

***Пол и раса***

Комплексный анализ влияния расы на ФК ралтегравира проводился на основе КИ фаз I-III. Проведено сравнение европеоидной, негроидной и монголоидной рас. Не установлено клинически значимых различий в параметрах ФК ралтегравира в зависимости от расы пациентов.

Исследование ФК ралтегравира проводилось с участием взрослых женщин и мужчин. Данные были получены для 103 здоровых добровольцев и 28 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, получающих ралтегравир как монотерапию натощак. Согласно полученным данным, коррекция дозы не требуется [6].

***Полиморфизм UGT1A1***

Полиморфизм UGT1A1, фермента ответственного за метаболизм ралтегравира, является распространенным явлением, поэтому было проведено исследование сравнения фармакокинетики ралтегравира у участников, гомозиготных по аллелю (TA)6 (генотип UGT1A1\*1/\*1) (27 человек), и участников, гомозиготных по аллелю (TA)7 (генотип UGT1A1\*28/\*28, характеризующийся максимальным нарушением активности фермента UGT1A1) (30 человек). Участники в двух группах были сопоставлены по расе, полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Каждый доброволец получил однократную пероральную дозу ралтегравира 400 мг натощак.

Отношение геометрических средних (генотип UGT1A1\*28/\*28 в сравнении с UGT1A1\*1/\*1) для AUC0-∞ составило 1,41 (90% ДИ: 0,96, 2,08), а для Cmax 1,40 (90% ДИ: 0,86, 2,28). Кроме того, для участников с генотипом UGT1A1\*28/\*28, наблюдалось увеличение C12ч на 91% по сравнению с участниками с генотипом UGT1A1\*1/\*1. В общем, ФК параметры для ралтегравира у людей с дефицитом UGT1A1 соответствовали тем, которые наблюдались в случае совместного приема с атазанавиром (ингибитор UGT1A1). Поскольку уровень ралтегравира в плазме крови выше у пациентов с UGT1A1\*28/\*28, эти данные не вызывают беспокойства по поводу эффективности. Принимая во внимание результаты сравнительного анализа по безопасности ралтегравира в случае совместного приема с атазанавиром, не рекомендуется корректировать дозу в соответствии с активностью UGT1A1 [3].

***Печеночная недостаточность***

Ралтегравир выводится главным образом путем глюкуронизации в печени. Исследование фармакокинетики ралтегравира проводилось у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Дополнительно, печеночная недостаточность оценивалась в комплексном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых различий в ФК между участниками с умеренной печеночной недостаточностью и здоровыми участниками выявлено не было. Таким образом, для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности ФК ралтегравира не изучалась [1].

***Почечная недостаточность***

Почечный клиренс неизмененного ралтергавира является второстепенным путем выведения препарата. Исследование ФК ралтегравира проводилось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Дополнительно, почечная недостаточность оценивалась в комплексном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых различий в ФК между участниками с тяжелой печеночной недостаточностью и здоровыми участниками выявлено не было. Таким образом, для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Так как степень, в которой ралтегравир поддается диализу неизвестна, следует избегать приема препарата перед диализом [1].

***Взаимосвязь фармакокинетики/ фармакодинамики***

Согласно результатам двух интегрированных отчетов по связи ФК/ФД, диапазон доз ралтегравира от 200 до 600 мг соответствует верхней части кривой концентрация-ответ, где ответ на лечение может лишь незначительно зависеть от концентрации. У пациентов, ранее не получавших АРТ, C12ч является наиболее чувствительным ФК параметром для прогнозирования вирусного ответа. Было показано, что возникновение НЯ не коррелирует с Cmax, и AUC является наиболее подходящим ФК параметром для оценки клинически значимого увеличения концентрации ралтегравира в плазме с точки зрения безопасности [1].

**4.1.2. Фармакодинамика**

В исследовании ралтегравира (400 мг, два раза в сутки) в качестве монотерапии, была показана его высокая противовирусная активность со средним снижением вирусной нагрузки на 1,66 log10 копий/мл к 10 дню. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с ранжированием доз, противовирусные реакции были одинаковыми среди участников, независимо от дозы [6].

***Резистентность***

Ключевые данные по резистентности получены в 4-х многоцентровых рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследованиях II и III фаз с участием 1088 пациентов в возрасте от 18 лет (исследования 004, 005, 018 и 019) [8, 9, 10, 11]. Процент пациентов, для которых отмечалась вирусологическая неудача составлял от 14,7% в исследовании NCT00293267 до 18,3% в исследовании NCT00293254. Большинство изолятов ВИЧ-1 у пациентов, для которых терапия ралтегравиром оказалась неэффективной, проявляли значительную резистентность к препарату благодаря возникновению двух и более мутаций в гене интегразы. Наиболее распространенными ключевыми мутациями были N155H, Q148H/K/R и Y143H/C/R, встречающиеся совместно с одной или более дополнительными мутациями в интегразе (напр. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Было показано, что ключевые мутации значительно снижают чувствительность ВИЧ-1 к ралтегравиру, а присутствие дополнительных мутаций приводит к ее дальнейшему понижению [1]. Факторы, снижавшие вероятность развития резистентности, включали более низкую исходную вирусную нагрузку и использование других активных антиретровирусных препаратов.

Следует отметить, что вирусологическая неудача не всегда связана с развитием резистентности вследствие возникновения мутаций. Процент случаев вирусологической неудачи, связанной с развитием резистентности ВИЧ-1 для проведенных исследований представлен в таблице ниже. Вероятно, несоблюдение режима лечения было вторым значимым фактором, связанным с вирусологической неудачей.

**Таблица 4-5.** Обзор вирусологических неудач, не связанных с возникновением мутаций устойчивости к ралтегравиру (группа ралтегравира) [7].

| **Исследование** | **Количество вирусологических неудач, N** | **Количество вирусологических неудач, не связанных с возникновением мутаций устойчивости к ралтегравиру, N (%)** |
| --- | --- | --- |
| 004 | 5 | 3 (60%) |
| 005 | 38 | 3 (8%) |
| 018 | 34 | 4 (20%) |
| 019 | 42 | 7 (37%) |
| **Примечание:**  Вирусологические неудачи проанализированы через 48 недель в исследованиях 004 и 005, и через 16 недель в исследованиях 018 и 019. | | |

***Перекрестная резистентность***

Мутации, придающие устойчивость к ралтегравиру, обычно также придают устойчивость к ИИ второго поколения эльвитегравиру. Мутации аминокислоты 143 придают большую устойчивость к ралтегравиру, чем к эльвитегравиру, а мутация E92Q придает большую устойчивость к эльвитегравиру, чем к ралтегравиру. Вирусы с мутацией в аминокислоте 148, наряду с одной или несколькими другими мутациями, связанными с устойчивостью к ралтегравиру, также могут иметь клинически значимую устойчивость к долутегравиру, ИИ третьего поколения [1].

***Влияние ралтегравира на удлинение интервала QT***

Влияние ралтегравира на интервал QT было изучено в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом трехпериодном сбалансированном перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев. В качестве положительного контроля использовался моксифлоксацин. Средний объем экспозиции (в подгруппе из 12 пациентов) после дозы 1600 мг был значительно выше, чем наблюдаемый для доз 400 мг. Взаимосвязи между воздействием величиной экспозиции в плазме и длиной интервала QT обнаружено не было. Таким образом, ралтегравир не оказывает клинически значимого влияния на интервал QT [3].

**4.1.3. Лекарственные взаимодействия**

Ввиду того, что ралтегравир метаболизируется в печени под действием фермента UGT1A1, следует соблюдать осторожность при его совместном приеме с сильными индукторами UGT1A1 (например, рифампицином). Рифампицин снижает уровень ралтегравира в плазме, при этом влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Если одновременный прием с рифампицином неизбежен, взрослым пациентам следует удвоить дозу ралтегравира. Менее мощные индукторы UGT1A1 (эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикоиды, зверобой, пиоглитазон) можно использовать с рекомендуемой дозой ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в сутки) [1].

Совместное применение ралтегравира с антацидами, содержащими катионы двухвалентных металлов, может снизить концентрацию ралтегравира в плазме вследствие хелатирования. Прием алюминий- и магнийсодержащих антацидов в течение 6 часов после приема ралтегравира значительно снижал концентрацию ралтегравира в плазме, поэтому совместное применение не рекомендуется. В то же время, антациды, содержащие кальций, не имели клинически значимого влияния на концентрацию ралтегравира, корректирование дозы не требуется [1].

Совместное применение ралтегравира с агентами, повышающими pH желудочного сока (например, омепразолом и фамотидином) может увеличивать скорость абсорбции ралтегравира и приводить к повышению его концентрации в плазме. Профили безопасности при совместном приеме ралтегравира с блокаторами протонного насоса или H2-блокаторами были сопоставимы с такими в случае приема только ралтегравира. Следовательно, коррекции дозы при совместном использовании не требуется. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, представлено в таблице 4-8 [1].

**Таблица 4-6.** Взаимодействие ралтегравира с другими лекарственными средствами [1].

| **Наименование препарата** | **Взаимодействие**  **(механизм, если известен)** | **Клинический комментарий** |
| --- | --- | --- |
| **Антиретровирусные препараты** | | |
| *Ингибиторы протеазы (ИП)* | | |
| Атазанавир/ ритонавир | Ралтегравир AUC ↑ 41%  ралтегравир C12ч ↑ 77%  ралтегравир Cmax ↑ 24%  (ингибирование UGT1A1) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Типранавир/  ритонавир | ралтегравир AUC ↓ 24%  ралтегравир C12ч ↓ 55%  ралтегравир Cmax ↓ 18%  (индукция UGT1A1) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)* | | |
| Эфавиренз | ралтегравир AUC ↓ 36%  ралтегравир C12ч ↓ 21%  ралтегравир Cmax ↓ 36%  (индукция UGT1A1) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Этравирин | ралтегравир AUC ↓ 10%  ралтегравир C12ч ↓ 34%  ралтегравир Cmax ↓ 11%  (индукция UGT1A1)  этравирин AUC ↑ 10%  этравирин C12ч ↑ 17%  этравирин Cmax ↑ 4% | Коррекция дозы для ралтегравира или этравирина не требуется. |
| *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)* | | |
| Тенофовир дизопроксил | ралтегравир AUC ↑ 49%  ралтегравир C12ч ↑ 3%  ралтегравир Cmax ↑ 64%  тенофовир AUC ↓ 10%  тенофовир C24ч ↓ 13%  тенофовир Cmax ↓ 23% | Коррекция дозы для ралтегравира или тенофовира не требуется. |
| *Ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR5* | | |
| Маравирок | ралтегравир AUC ↓ 37%  ралтегравир C12ч ↓ 28%  ралтегравир Cmax ↓ 33%  маравирок AUC ↓ 14%  маравирок C12ч ↓ 10%  маравирок Cmax ↓ 21% | Коррекция дозы для ралтегравира или маравирока не требуется. |
| *Препараты против ВГС – ингибиторы протеазы NS3/4A* | | |
| Боцепревир | ралтегравир AUC ↑ 4%  ралтегравир C12ч ↓ 25%  ралтегравир Cmax ↑ 11% | Коррекция дозы для ралтегравира или боцепревира не требуется. |
| *Антибактериальные препараты - противотуберкулезные* | | |
| Рифампицин | ралтегравир AUC ↓ 40%  ралтегравир C12ч ↓ 61%  ралтегравир Cmax ↓ 38%  (индукция UGT1A1) | Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в крови. Если совместное применение неизбежно, рекомендуется удвоить дозу ралтегравира. |
| *Успокоительные* | |  |
| Мидазолам | мидазолам AUC ↓ 8%  мидазолам Cmax ↑ 3% | Коррекция дозы для ралтегравира или боцепревира не требуется. |
| *Катионные антациды* | | |
| Антациды на основе гидроксида алюминия или магния | ралтегравир AUC ↓ 49%  ралтегравир C12ч ↓ 63%  ралтегравир Cmax ↓ 44%  за 2 часа до ралтегравира: ралтегравир AUC ↓ 51%  ралтегравир C12ч ↓ 56%  ралтегравир Cmax ↓ 51%  через 2 часа после ралтегравира: ралтегравир AUC ↓ 30%  ралтегравир C12ч ↓ 57%  ралтегравир Cmax ↓ 24%  за 6 часов до ралтегравира: ралтегравир AUC ↓ 13%  ралтегравир C12ч ↓ 50%  ралтегравир Cmax ↓ 10%  через 6 часов после ралтегравира: ралтегравир AUC ↓ 11%  ралтегравир C12ч ↓ 49%  ралтегравир Cmax ↓ 10%  (хелатирование металлов) | Антациды на основе гидроксида алюминия или магния снижают концентрацию ралтегравира в крови. Совместное применение не рекомендуется. |
| Антациды на основе карбоната кальция | ралтегравир AUC ↓ 55%  ралтегравир C12ч ↓ 32%  ралтегравир Cmax ↓ 52%  (хелатирование металлов) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Блокаторы протонного насоса или H2-блокаторы* | | |
| Омепразол | ралтегравир AUC ↑ 37%  ралтегравир C12ч ↑ 24%  ралтегравир Cmax ↑ 51%  (повышение растворимости) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Фамотидин | ралтегравир AUC ↑ 44%  ралтегравир C12ч ↑ 6%  ралтегравир Cmax ↑ 60%  (повышение растворимости) | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Гормональные контрацептивы* | | |
| Этинилэстрадиол,  норэлгестромин | этинилэстрадиол AUC ↓ 2%  этинилэстрадиол Cmax ↑ 6%  норэлгестромин AUC ↑ 14%  норэлгестромин Cmax ↑ 29% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Опиоидные анальгетики* | | |
| метадон | метадон AUC ↔  метадон Cmax ↔ | Коррекция дозы для ралтегравира или метадона не требуется. |

## 4.2. Безопасность и эффективность

**4.2.1. Эффективность в рамках регистрационных исследований**

Доказательства эффективности ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее получавших АРТ, основаны на анализе данных за 96 недель двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколы 018 и 019). Эффективность ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, была основана на анализе данных за 240 недель рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем (STARTMRK, протокол 021).В исследования были включены пациенты с ко-инфекцией ВГВ и/или ВГС. В большинстве исследований, участники принимали 800 мг ралтегравира (таблетки, 400 мг, 2 раза в сутки), и только в исследовании ONCEMARK использовался реформулированный препарат ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в сутки) для сравнения его эффективности с общепринятой схемой. Продолжительность лечения в каждом исследовании была фиксированная и не зависела от уровня РНК ВИЧ-1 у пациентов (без алгоритма модификации в зависимости от ответа).

Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как концентрация РНК ВИЧ-1 ниже предела количественного определения через 48 недель после завершения терапии, являлся первичной конечной точкой в исследованиях и определял успешность проведенной терапии.

***Ранее не леченные, наивные взрослые пациенты (Исследование - 021)***

STARTMRK было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным активно-контролируемым исследованием для оценки безопасности и антиретровирусной активности ралтегравира по сравнению с эфавирензом у наивных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Участие в исследовании принимали 566 ВИЧ-1-инфицированных пациентов с РНК ВИЧ-1 >5000 копий/мл [12]. Участники были рандомизированы в две группы: первая получала ралтегравир (400 мг, 2 раза в сутки) (+) Трувада® (эмтрицитабин 200 мг, тенофовир 300 мг, раз в сутки) в течение 240 недель, а вторая группа получала эфавиренз (600 мг, раз в сутки перед сном) (+) Трувада® в течение 240 недель. Демографические данные пациентов (пол, возраст и раса) и исходные характеристики были сопоставимы между группами терапии. Рандомизация была стратифицирована согласно уровню рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ-1 (≤50 000 копий/мл; и >50 000 копий/мл) и по присутствию ко-инфекции гепатитом B или C [1, 6].

Первичной конечной точкой исследования было количество пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл через 48 недель. Исходно, у 297 (53%) пациентов концентрация РНК ВИЧ-1 составляла более 100 000 копий/мл, а у 267 (47%) участников число CD4-лимфоцитов было ≤200 клеток/мкл. Выбывание из исследования считалось неудачным исходом. Анализ результатов показал, что 86,1% (n/N = 241/280) группы ралтегравира и 81,9% (n/N = 230/281) группы эфавиренза достигли первичной конечной точки (разница 4,2%, 95% ДИ: –1,9, 10,3). Ралтегравир не уступал эфавирензу (значение p для не меньшей эффективности <0,001). На 240-й неделе разница в лечении (ралтегравир – эфавиренз) составила 9,5 % с соответствующим 95 % ДИ (1,7, 17,3). Время достижения вирусного подавления было меньшим для пациентов, получавших ралтегравир, в сравнении с эфавирензом (лог-ранговый тест p <0,00001) [1, 13]. В таблице ниже представлены основные результаты эффективности на 48-й и 240-й неделях исследования.

**Таблица 4-7**. Результаты эффективности АРТ в группах лечения на 48 и 240 неделях [1].

| **Параметр** | **48 недель** | | **240 недель** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа ралтегравира, (N=281)** | **Группа эфавиренза, (N=282)** | **Группа ралтегравира, (N=281)** | **Группа эфавиренза, (N=282)** |
| **Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл,**(95% ДИ) | | | | |
| Все пациенты† | 86 (81, 90) | 82 (77, 86) | 71 (65, 76) | 61 (55, 67) |
| Базовые характеристики‡ |  | | | |
| РНК ВИЧ >100 000 копий/мл | 91 (85, 95) | 89 (83, 94) | 70 (62, 77) | 65 (56, 72) |
| ≤100 000 копий/мл | 93 (86, 97) | 89 (82, 94) | 72 (64, 80) | 58 (49, 66) |
| Количество CD4 ≤50 клеток/мкл | 84 (64, 95) | 86 (67, 96) | 58 (37, 77) | 77 (58, 90) |
| CD4 >50 и ≤200 клеток/мкл | 89 (81, 95) | 86 (77, 92) | 67 (57, 76) | 60 (50, 69) |
| CD4 >200 клеток/мкл | 94 (89, 98) | 92 (87, 96) | 76 (68, 82) | 60 (51, 68) |
| Геновариант B | 90 (85, 94) | 89 (83, 93) | 71 (65, 77) | 59 (52, 65) |
| Геновариант не-B | 96 (87, 100) | 91 (78, 97) | 68 (54, 79) | 70 (54, 82) |
| **Среднее изменение числа CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями, клеток/мкл**(95% ДИ) | | | | |
| Все пациенты† | 189 (174, 204) | 163 (148, 178) | 374 (345, 403) | 312 (284, 339) |
| Базовые характеристики‡ |  | | | |
| РНК ВИЧ >100 000 копий/мл | 196 (174, 219) | 192 (169, 214) | 392 (350, 435) | 329 (293, 364) |
| РНК ВИЧ ≤100 000 копий/мл | 180 (160, 200) | 134 (115, 153) | 350 (312, 388) | 294 (251, 337) |
| Количество клеток CD4 ≤50 клеток/мкл | 170 (122, 218) | 152 (123, 180) | 304 (209, 399) | 314 (242, 386) |
| Количество клеток CD4 >50 и ≤200 клеток/мкл | 193 (169, 217) | 175 (151, 198) | 413 (360, 465) | 306 (264, 348) |
| Количество клеток CD4 >200 клеток/мкл | 190 (168, 212) | 157 (134, 181) | 358 (321, 395) | 316 (272, 359) |
| Геновариант B | 187 (170, 204) | 164 (147, 181) | 380 (346, 414) | 303 (272, 333) |
| Геновариант не-B | 189 (153, 225) | 156 (121, 190) | 332 (275, 388) | 329 (260, 398) |
| **Примечание:**  ДИ: Доверительный интервал; N: количество субъектов в каждой группе лечения.  † Использовался подход «Not Completer=Failure»: досрочное прекращение участия в исследовании в последующем расценивалось, как неудача лечения.  ‡ Для анализа прогностических факторов был использован % вирусологических неудач у пациентов со значениями РНК ВИЧ-1 <400 и 50 копий/мл. Для средних изменений числа клеток CD4 был использован % исходного уровня вирусологических неудач.  Анализ основан на всех доступных данных.  Ралтегравир и эфавиренц принимались с эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумаратами. | | | | |

***Сравнение эффективности доз ралтегравира у ранее не леченных, наивных взрослых пациентов (Исследование - 292)***

ONCEMARK было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным активно-контролируемым исследованием для оценки безопасности и эффективности реформулированного ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в день) по сравнению с 800 мг ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в сутки), каждый в комбинации с Трувада® (эмтрицитабин 200 мг, тенофовир 300 мг, раз в сутки). Участие в исследовании принимали 802 ВИЧ-1-инфицированных пациента с РНК ВИЧ-1 >1000 копий/мл, ранее не получавшие АРТ [15]. Участники были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы. Первая получала ралтегравир (600 мг, 2 таблетки, раз в сутки) (+) Трувада® (раз в сутки) в течение 96 недель, а вторая группа получала ралтегравир (400 мг, 2 раза в сутки) (+) Трувада® (раз в сутки) в течение 96 недель. Рандомизация была стратифицирована согласно уровню РНК ВИЧ-1 (≤100 000 копий/мл; и >100 000 копий/мл) и по присутствию ко-инфекции гепатитом В или С [16].

Исходной первичной конечной точкой исследования было количество пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1<40 копий/мл через 48 недель исследования, а позже через 96 недель. Изначально, средний уровень РНК ВИЧ-1 составлял 4,6 log10 копий/мл, у 28% участников было >100 000 копий/мл. Среднее число CD4-лимфоцитов составляло 415 клеток/мкл, а у 13% пациентов их число было <200 /мл [2]. Анализ результатов через 48 недель показал сравнимый высокий процент пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл в обеих группах. В группе ралтегравира 1200 мг он составил 93,2% (455/488) против 91,3% (232/254) в группе ралтегравира 800 мг, с разницей в лечении 1,891% (95% ДИ: -2,249, 6,032). К концу 48-й недели разница между числом CD4-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем составила 232,0 (214,6 до 249,4) и 234,1 (212,8, 255,3) для групп ралтегравира 1200 мг и 800 мг, соответственно [2]. В таблице ниже представлены основные результаты исследования.

**Таблица 4-8.** Процент пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1<40 копий/мл через 48 недель в исследовании ONCEMARK [2].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Группа ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в день), N=531** | **Группа ралтегравира 800 мг (400 мг 2 раза в сутки), N=266** |
| **Процент пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1<40 копий/мл (95% ДИ), %** | | |
| Сводные данные | 88,9 (85,9, 91,4) | 88,3 (83,9, 91,9) |
| Согласно исходному значению | | |
| РНК ВИЧ-1>100 000 копий/мл | 86,7 (80,0, 91,8) | 83,8 (73,4, 91,3) |
| РНК ВИЧ-1≤100 000 копий/мл | 86,7 (80,0, 91,8) | 97,7 (94,3, 99,4) |
| Число CD4-лимфоцитов ≤200 клеток/мкл | 85,1 (74,3, 92,6) | 87,9 (71,8, 96,6) |
| Число CD4-лимфоцитов>200 | 95,6 (93,2, 97,3) | 94,5 (90,6, 97,1) |
| Геновариант B | 94,6 (91,4, 96,8) | 93,7 (89,0, 96,8) |
| Геновариант не-B | 93,6 (89,1, 96,6) | 93,2 (84,9, 97,8) |
| **Среднее изменение числа CD4-лимфоцитов (95% ДИ), клеток/м**кл | | |
| Сводные данные | 232 (215, 249) | 234 (213, 255) |
| Согласно исходному значению | | |
| РНК ВИЧ-1>100 000 копий/мл | 276 (245, 308) | 256 (218, 294) |
| РНК ВИЧ-1≤100 000 копий/мл | 214 (194, 235) | 225 (199, 251) |
| Число CD4-лимфоцитов ≤200 клеток/мкл | 209 (176, 243) | 209 (172, 245) |
| Число CD4-лимфоцитов>200 | 235 (216, 255) | 238 (214, 262) |
| Геновариант B | 232 (209, 254) | 240 (213, 266) |
| Геновариант не-B | 233 (205, 261) | 226 (191, 261) |

Через 96 недель уровень РНК ВИЧ-1<40 копий/мл был достигнута у 81,5% (433/531) участников, получавших ралтегравир 1200 мг 1 раз в сутки, и у 80,1% (213/266) пациентов группы ралтегравира 400 мг 2 раза в сутки. Разница в лечении составила 1,4% (95% ДИ: -4,4 до 7,3), что свидетельствует о не меньшей эффективности ралтегравира 1200 мг 1 раз в сутки по сравнению с ралтегравиром 400 мг 2 раза в сутки. Основные вирусологические результаты были сопоставимы между группами лечения, резистентность наблюдалась не более, чем у 0.9% пациентов в обеих группах [16].

***Ранее леченные взрослые пациенты, не получавшие ралтегравир (Исследования - 018 и 019)***

Исследования BENCHMRK 1 (018) и BENCHMRK 2 (019) проводились с целью изучения эффективности и безопасности использования ралтегравира у взрослых пациентов, ранее получавших АРТ, отличную от ралтегравира [10, 11]. Это были многоцентровые, двойные слепые, рандомизированные активно-контролируемые исследования сравнения ралтегравира (400 мг, 2 раза в сутки) (+) оптимизированная фоновая терапия (ОФТ) (группа ралтегравира+ОФТ) против плацебо (+) ОФТ (группа ОФТ) [6]. В двух исследованиях приняло участие 699 пациентов возрастом от 16 лет, для которых была установлена резистентность к хотя бы 1 препарату в каждом из 3 классов (ННИОТ, НИОТ, ИП) антиретровирусной терапии. Рандомизация была стратифицирована по степени устойчивости к ИП (1 ИП против >1 ИП) и использованию энфувиртида в ОФТ. До рандомизации ОФТ была выбрана исследователем на основании тестирования генотипической/фенотипической устойчивости и предшествующей АРТ. Демографические данные пациентов (пол, возраст и раса) и исходные характеристики были сопоставимы между группами терапии. Пациенты ранее подвергались воздействию в среднем 12 антиретровирусных препаратов в среднем в течение 10 лет [1, 11].

Первичной конечной точкой исследований была пропорция пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл через 16 недель исследования [1, 11]. Результаты объединенных исследований BENCHMRK 1 и 2 представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-9**. Результаты эффективности АРТ в группах лечения на 48 и 96 неделях [1, 11].

| **Параметр** | **48 недель** | | **96 недель** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа ралтегравира+ОФТ, (N=462)** | **Группа ОФТ, (N=237)** | **Группа ралтегравира+ОФТ, (N=462)** | **Группа ОФТ, (N=237)** |
| **Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл, %** | % (95% ДИ) | | | |
| Все пациенты† | 72 (68, 76) | 37 (31, 44) | 62 (57, 66) | 28 (23, 34) |
| Базовые характеристики‡ |  | | | |
| РНК ВИЧ >100 000 копий/мл | 62 (53, 69) | 17 (9, 27) | 53 (45, 61) | 15 (8, 25) |
| ≤100 000 копий/мл | 82 (77, 86) | 49 (41, 58) | 74 (69, 79) | 39 (31, 47) |
| Количество CD4 ≤50 клеток/мкл | 61 (53, 69) | 21 (13, 32) | 51 (42, 60) | 14 (7, 24) |
| CD4 >50 и ≤200 клеток/мкл | 80 (73, 85) | 44 (33, 55) | 70 (62, 77) | 36 (25, 48) |
| CD4 >200 клеток/мкл | 83 (76, 89) | 51 (39, 63) | 78 (70, 85) | 42 (30, 55) |
| GSS § |  | | | |
| 0 | 52 (42, 61) | 8 (3, 17) | 46 (36, 56) | 5 (1, 13) |
| 1 | 81 (75, 87) | 40 (30, 51) | 76 (69, 83) | 31 (22, 42) |
| 2 и более | 84 (77, 89) | 65 (52, 76) | 71 (63, 78) | 56 (43, 69) |
| **Процент пациентов с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл, %** | % (95% ДИ) | | | |
| Все пациенты† | 62 (57, 67) | 33 (27, 39) | 57 (52, 62) | 26 (21, 32) |
| Базовые характеристики‡ |  | | | |
| РНК ВИЧ >100 000 копий/мл | 48 (40, 56) | 16 (8, 26) | 47 (39, 55) | 13 (7, 23) |
| ≤100 000 копий/мл | 73 (68, 78) | 43 (35, 52) | 70 (64, 75) | 36 (28, 45) |
| Количество CD4 ≤50 клеток/мкл | 50 (41, 58) | 20 (12, 31) | 50 (41, 58) | 13 (6, 22) |
| CD4 >50 и ≤200 клеток/мкл | 67 (59, 74) | 39 (28, 50) | 65 (57, 72) | 32 (22, 44) |
| CD4 >200 клеток/мкл | 76 (68, 83) | 44 (32, 56) | 71 (62, 78) | 41 (29, 53) |
| GSS § |  | | | |
| 0 | 45 (35, 54) | 3 (0, 11) | 41 (32, 51) | 5 (1, 13) |
| 1 | 67 (59, 74) | 37 (27, 48) | 72 (64, 79) | 28 (19, 39) |
| 2 и более | 75 (68, 82) | 59 (46, 71) | 65 (56, 72) | 53 (40, 66) |
| **Среднее изменение числа CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями, клеток/мкл** | % (95% ДИ) | | | |
| Все пациенты† | 109 (98, 121) | 45 (32, 57) | 123 (110, 137) | 49 (35, 63) |
| Базовые характеристики‡ |  | | | |
| РНК ВИЧ >100 000 копий/мл | 126 (107, 144) | 36 (17, 55) | 140 (115, 165) | 40 (16, 65) |
| ≤100 000 копий/мл | 100 (86, 115) | 49 (33, 65) | 114 (98, 131) | 53 (36, 70) |
| Количество CD4 ≤50 клеток/мкл | 121 (100, 142) | 33 (18, 48) | 130 (104, 156) | 42 (17, 67) |
| CD4 >50 и ≤200 клеток/мкл | 104 (88, 119) | 47 (28, 66) | 123 (103, 144) | 56 (34, 79) |
| CD4 >200 клеток/мкл | 104 (80, 129) | 54 (24, 84) | 117 (90, 143) | 48 (23, 73) |
| GSS § |  | | | |
| 0 | 81 (55, 106) | 11 (4, 26) | 97 (70, 124) | 15 (-0, 31) |
| 1 | 113 (96, 130) | 44 (24, 63) | 132 (111, 154) | 45 (24, 66) |
| 2 и более | 125 (105, 144) | 76 (48, 103) | 134 (108, 159) | 90 (57, 123) |
| **Примечание:**  ДИ: доверительный интервал; ОФТ: оптимизированная фоновая терапия.  N: количество субъектов в каждой группе лечения.  † Использовался подход «Not Completer=Failure»: досрочное прекращение участия в исследовании в последующем расценивалось, как неудача лечения.  ‡ Для анализа прогностических факторов был использован % вирусологических неудач у пациентов со значениями РНК ВИЧ-1 <400 и 50 копий/мл. Для средних изменений числа клеток CD4 был использован % исходного уровня вирусологических неудач.  § Показатель генотипической чувствительности (GSS) определялся как общее количество пероральных антиретровирусных препаратов в составе ОФТ, к которым вирусный изолят вируса пациента показал генотипическую чувствительность на основании теста на генотипическую устойчивость. Использование энфувиртида и дарунавира в ОФТ у пациентов, ранее их не получавших, учитывалось, как один активный антиретровирусный препарат в GSS (энфувиртид или дарунавир). | | | | |

Для пациентов, для которых был достигнут уровень РНК ВИЧ-1<50 копий/мл, проводился анализ генотипической и фенотипической чувствительности ВИЧ-1 к препаратам АРТ, использовавшимся в качестве ОФТ в исследованиях BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2. Результаты представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-10.** Уровень генотипической и фенотипической чувствительности ВИЧ-1 к препаратам АРТ через 48 недель в исследованиях BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 [14].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Группа ралтегравира+ОФТ с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл, n/N (%)** | **Группа ОФТ РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл, n/N (%)** |
| **Оценка уровня фенотипической чувствительности** | | |
| 0 | 30/63 (48%) | 2/43 (5%) |
| 1 | 85/131 (65%) | 16/68 (24%) |
| 2 | 93/134 (69%) | 21/60 (35%) |
| 3 и более | 40/74 (54%) | 19/40 (48%) |
| **Оценка уровня генотипической чувствительности** | | |
| 0 | 46/111 (41%) | 3/64 (5%) |
| 1 | 115/160 (72%) | 25/89 (28%) |
| 2 | 71/102 (70%) | 25/41 (61%) |
| 3 и более | 24/45 (53%) | 8/21 (38%) |
| **Примечание**:  ОФТ: оптимизированная фоновая терапия; N: количество субъектов в каждой группе лечения.  Оценка фенотипической (PSS) и генотипической чувствительности (GSS) определялись как общее количество пероральных АРТ в составе ОФТ, к которым изолят вируса пациента показал фенотипическую и генотипическую чувствительность, соответственно, при проведении тестов на фенотипическую и генотипическую устойчивость. Использование энфувиртида как компонента ОФТ у пациентов, ранее не получавших энфувиртид, учитывалось как одно активное лекарственное средство в GSS и PSS. Аналогичным образом, использование дарунавира как компонента ОФТ у пациентов, ранее не получавших дарунавир, учитывалось как одно активное лекарственное средство в GSS и PSS. | | |

При анализе комбинированных данных из двух исследований было показано, что уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл на 16-й неделе был у 61,7 % пациентов, на 48-й неделе у 62,1 %, а через 96 недель поддерживался у 57% пациентов в группе ралтегравира+ОФТ по сравнению с 26% пациентами в группе ОФТ (p <0,001). Также, 61% и 28% пациентов в группе ралтегравира+ОФТ и группе ОФТ, соответственно, имели уровень РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл (p <0,001). У некоторых пациентов между 16-й и 96-й неделями наблюдалась вирусная отдача (повышение вирусной нагрузки после первоначального её снижения). Факторы, связанные с этой неудачей, включают высокую исходную вирусную нагрузку и схемы ОФТ, не включавшие ни одного сильнодействующего антиретровирусного препарата. Как средние изменение уровня РНК ВИЧ-1, так и число CD4-лимфоцитов, относительно исходного уровня, через 96 недель были значительно выше в группе ралтегравира+ОФТ, чем в группе ОФТ (уровень РНК ВИЧ-1: -1,5 log10 копий/мл [95% ДИ: -1,6 до -1,4 log10 копий/мл] против -0,6 log10 копий/мл [95% ДИ: -0,7 до -0,5 log10 копий/мл], p <0,001; количество CD4-лимфоцитов: 123 клеток/мкл против 49 клеток/мкл; p <0,001) [1, 14].

***Переход на ралтегравир у пациентов с АРТ лопинавиром и ритонавиром (Исследования - 032 и 033)***

В исследованиях SWITCHMRK 1 и 2 (протоколы 032 и 033) оценивали ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших супрессивную терапию лопинавиром 200 мг и ритонавиром 50 мг по 2 таблетки два раза в день + не менее 2 НИОТ (скрининговые значения РНК ВИЧ <50 копий/мл; стабильный режим АРТ >3 месяцев). Их рандомизировали в соотношении 1:1 для продолжения приема лопинавира и ритонавира по 2 таблетки два раза в день (n = 174 и n = 178 соответственно) или замены лопинавира и ритонавира ралтегравиром 400 мг два раза в день (n=174 и n=176 соответственно). Пациенты с вирусологической неудачей в анамнезе не исключались, а количество предшествующих АРТ было не ограничено. Эти исследования были прекращены после первичного анализа эффективности на 24-й неделе, поскольку они не смогли продемонстрировать отсутствие не меньшей эффективности ралтегравира по сравнению с лопинавиром и ритонавиром. В обоих исследованиях через 24 недели супрессия РНК ВИЧ до уровня менее 50 копий/мл сохранялась у 84,4 % в группе ралтегравира по сравнению с 90,6 % в группе лопинавира и ритонавира. Использовался подход «Not Completer=Failure», при котором досрочное прекращение участия в исследовании в последующем расценивалось, как неудача лечения [1].

***Применение ралтегравира у детей и подростков от 2 до 18 лет***

IMPAACT P1066 — это открытое многоцентровое исследование фазы I/II для оценки фармакокинетического профиля, безопасности, переносимости и эффективности ралтегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов до 18 лет. В этом исследовании приняли участие 126 детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, прошедших курс лечения. Пациенты были стратифицированы по возрасту, в первую очередь включались подростки, а затем последовательно дети младшего возраста. Пациенты получали таблетки по 400 мг (в возрасте от 6 до 18 лет) либо жевательные таблетки (в возрасте от 2 до 12 лет). Ралтегравир вводили по оптимизированной фоновой схеме. Начальный этап подбора дозы включал всестороннюю оценку фармакокинетики. Выбор дозы основывался на достижении аналогичной концентрации ралтегравира в плазме и остаточной концентрации, наблюдаемых у взрослых, а также приемлемой краткосрочной безопасности. После подбора дозы были включены дополнительные пациенты для оценки долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности. Из 126 пациентов 96 получили рекомендуемую дозу ралтегравира [1].

**Таблица 4-11.** Исходные характеристики и результаты эффективности на 24-й и 48-й неделях исследования IMPAACT P1066 у детей и подростков от 2 до 18 лет [1].

| **Параметр** | **Популяция конечной дозы ралтегравира** | |
| --- | --- | --- |
| **N=96** | |
| **Демографические данные** |  | |
| **Возраст** (лет), среднее [диапазон] | 13 [2 – 18] | |
| **Мужской пол** | 49 % | |
| **Раса** |  | |
| Европеоидная | 34 % | |
| Афроамериканцы, этнические африканцы и другие | 59 % | |
| **Исходные характеристики** |  | |
| **РНК ВИЧ-1 в плазме** (log10 копий/мл), среднее [диапазон] | 4.3 [2.7 - 6] | |
| **Число клеток CD4** (клеток/мкл), среднее [диапазон] | 481 [0 – 2361] | |
| **% CD4,** среднее [диапазон] | 23.3 % [0 – 44] | |
| **РНК ВИЧ-1 >100 000 копий/мл** | 8 % | |
| **КЗЦ** **ВИЧ категории B или C** | 59 % | |
| **Предшествующее использование АРТ по классам препаратов** |  | |
| ННИОТ | 78 % | |
| ИП | 83 % | |
| **Вирусологический ответ** | **Неделя 24** | **Неделя 48** |
| Снижение уровня РНК ВИЧ на ≥1 log10 по сравнению с исходным уровнем или <400 копий/мл. | 72 % | 79 % |
| РНК ВИЧ <50 копий/мл | 54 % | 57 % |
| Увеличение среднего числа клеток CD4 (%) по сравнению с исходным уровнем | 119 клеток/мкл (3.8 %) | 156 клеток/мкл (4.6 %) |
| **Примечание:**  N: количество субъектов в каждой группе лечения; КЗЦ: комплемент-зависимая цитотоксичность; АРТ: антиретровирусная терапия; ННИОТ: Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП: ингибиторы протеазы. | | |

***Применение ралтегравира у младенцев и детей раннего возраста от 4 недель до 2 лет***

В рамках исследования IMPAACT P1066 также были включены ВИЧ-инфицированные младенцы и дети в возрасте от 4 недель до 2 лет, которые ранее получали АРТ в качестве профилактики передачи инфекции от матери ребенку либо в качестве АРТ для лечения ВИЧ. Ралтегравир применяли независимо от приема пищи в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь в сочетании с ОФТ, которая включала лопинавир и ритонавир у 2/3 пациентов [1].

**Таблица 4-12.** Исходные характеристики и результаты эффективности на 24-й и 48-й неделях исследования IMPAACT P1066 у младенцев и детей от 4 недель до 2 лет [1].

| **Параметр** | **N=26** | |
| --- | --- | --- |
| **Демографические данные** |  | |
| **Возраст** (лет), среднее [диапазон] | 28 [4 -100] | |
| **Мужской пол** | 65 % | |
| **Раса** |  | |
| Европеоидная | 8 % | |
| Афроамериканцы, этнические африканцы и другие | 85 % | |
| **Исходные характеристики** |  | |
| **РНК ВИЧ-1 в плазме** (log10 копий/мл), среднее [диапазон] | 5.7 [3.1 - 7] | |
| **Число клеток CD4** (клеток/мкл), среднее [диапазон] | 1,400 [131 -3,648] | |
| **% CD4,** среднее [диапазон] | 18.6 % [3.3 – 39.3] | |
| **РНК ВИЧ-1 >100 000 копий/мл** | 69 % | |
| **КЗЦ** **ВИЧ категории B или C** | 23 % | |
| **Предшествующее использование АРТ по классам препаратов** |  | |
| ННИОТ | 73 % | |
| НИОТ | 46 % | |
| ИП | 19 % | |
| **Вирусологический ответ** | **Неделя 24** | **Неделя 48** |
| Снижение уровня РНК ВИЧ на ≥1 log10 по сравнению с исходным уровнем или <400 копий/мл. | 91 % | 85 % |
| РНК ВИЧ <50 копий/мл | 43 % | 53 % |
| Увеличение среднего числа клеток CD4 (%) по сравнению с исходным уровнем | 500 клеток/мкл (7.5 %) | 492 клеток/мкл (7.8 %) |
| **Вирусологическая неудача** | **Неделя 24** | **Неделя 48** |
| Не ответившие на АРТ | **0** | **0** |
| С вирусной отдачей\* | **0** | **4** |
| Пациенты с известным генотипом\*\* | **0** | **2** |
| **Примечание:**  N: количество субъектов в каждой группе лечения; КЗЦ: комплемент-зависимая цитотоксичность; АРТ: антиретровирусная терапия; ННИОТ: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП: ингибиторы протеазы.  \*Повышение вирусной нагрузки после первоначального её снижения.  \*\*У одного пациента была мутация в положении 155. | | |

**4.2.2. Безопасность ралтегравира в рамках регистрационных исследований**

В шести исследованиях 1 фазы 133 участника (39 женщин; 94 мужчины) получили по крайней мере одну дозу ралтегравира 1200 мг или 1800 мг 1 раз в сутки. В исследованиях III фазы, ралтегравир 1200 мг с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксила фумаратом 1 раз в сутки в течение 96 недель приняли 531 пациентов, а 266 участника получали ралтегравир 400 мг два раза в сутки в течение 48 недель. В других рандомизированных исследованиях ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в день назначался в сочетании с фиксированными или оптимизированными схемами фоновой терапии ранее не получавшим лечение (N=547) и получавшим лечение (N=462) взрослым пациентам на срок до 96 недель.

В исследованиях фазы I, наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (HЛР), связанные с приемом только ралтегравира, включали головную боль (15%), артериальную гипертензию (6,8%), миалгию (6%) и боль в животе (5,3%). При совместном приеме ралтегравира с другими АРТ, у участников наблюдались диарея (6%) и инфекции верхних дыхательных путей (6%) [2]. Наиболее частыми серьезными лекарственными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В пост-маркетинговых исследованиях случались сообщения о развитии рабдомиолиза, как серьезного нежелательного явления, при приеме ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в день). Отдельно сообщалось о раковых заболеваниях у пациентов, ранее получавших лечение и не получавших лечения, которые начали лечение ралтегравиром в сочетании с другими АРТ. Типы и частота специфических видов рака соответствовали ожидаемым для популяции с высоким иммунодефицитом. Риск развития рака в этих исследованиях был одинаковым в группах, получавших ралтегравир и терапию сравнения. У пациентов, получавших ралтегравир, наблюдались отклонения лабораторных показателей креатинкиназы 2-4 степени. Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или длительным воздействием АРТ. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (Базедова болезнь и аутоиммунный гепатит), однако зарегистрированное время первичных проявлений варьирует, и данные НЯ могут возникать через много месяцев после начала терапии. Для каждой из следующих НР было по крайней мере одно серьезное течение: генитальный герпес, анемия, синдром восстановления иммунитета, депрессия, психическое расстройство, суицидальная попытка, гастрит, гепатит, почечная недостаточность, случайная передозировка. Частота прекращения приема ралтегравира в КИ по причине развития НЯ составляла ≤5%. Профиль безопасности ралтегравира в регистрационных исследованиях был сравнимым с плацебо.

***Ранее не леченные, наивные взрослые пациенты (Исследование - 021)***

В ходе исследования была проведена оценка безопасности ралтегравира по сравнению с эфавирензем у наивных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Было показано, что у пациентов, принимавших ралтегравир (n = 124 [44,1%]), было значительно меньше НЯ, связанных с приемом препарата, чем у пациентов, принимавших эфавиренз (n = 217 [77,0%]; разница -32,8%, (95% ДИ: от -40,2 до -25,0, p <0,0001). Серьезные нежелательные явления (СНЯ), в том числе и серьезные нежелательные реакции (СНР), наблюдались менее чем у 2% пациентов в каждой группе препаратов [13]. Данные по профилю безопасности в группах ралтегравира и эфавиренза представлены в таблицах ниже.

**Таблица 4-13.** Сравнение частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР) для группы ралтегравира и эфавиренза [13].

|  | **НЯ** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа ралтегравира (n=281)** | **Группа эфавиренза (n=282)** | **Различие\*** | **P** |
| **НЯ и НР** | | | | |
| ≥1 НЯ | 253 (90,0%) | 272 (96,5%) | –6,4% (–10,9 до –2,4) | 0,002 |
| НР | 124 (44,1%) | 217 (77,0%) | –32,8% (–40,2 до –25,0) | <0,0001 |
| СНЯ | 28 (10,0%) | 27 (9,6%) | 0,4% (–4,6 до 5,4) | 0,888 |
| СНР | 4 (1,4%) | 5 (1,8%) | –0,4% (–2,8 до 2,1) | 1,000 |
| **Прекращение участия в исследовании в связи с НЯ или НР** | | | | |
| ≥1 НЯ | 9 (3,2%) | 17 (6,0%) | –2,8% (–6,6 до 0,7) | 0,159 |
| НР | 3 (1,1%) | 11 (3,9%) | –2,8% (–5,9 до –0,3) | NA |
| СНЯ | 7 (2,5%) | 4 (1,4%) | 1,1% (–1,4 до 3,8) | NA |
| СНР | 1 (0,4%) | 2 (0,7%) | –0,4% (–2,2 до 1,3) | NA |
| **Примечание:**  Данные представляют количество пациентов (%) или процент пациентов (95% ДИ). 95% доверительный интервал рассчитан методом Миеттиненом-Нурминеном. NA = неприменимо.  \* Частота ответа в группе ралтегравира минус частота ответа в группе эфавиренза. Оценка значимости различия проводилась с помощью точного теста Фишера на процентное соотношение пациентов с хотя бы одним неблагоприятным опытом в категории. | | | | |

**Таблица 4-14.** Частота возникновения НР средней и тяжелой степени тяжести в группах ралтегравира и эфавиренза [13].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **НР** | **Группа ралтегравира (n=281)** | **Группа эфавиренза (n=282)** |
| Головная боль | 11 (4%) | 13 (5%) |
| Головокружение | 4 (1%) | 18 (6%) |
| Бессонница | 10 (4%) | 9 (3%) |
| Тошнота | 8 (3%) | 10 (4%) |
| Утомляемость | 4 (1%) | 8 (3%) |
| Диарея | 3 (1%) | 8 (3%) |
| **Примечание:**  Данные - количество пациентов (%). | | |

**Таблица 4-15.** Отклонения в лабораторных показателях 3 или 4 степени [13].

| **Лабораторный показатель** | **Критерий токсичности** | **Группа ралтегравира (n=281)** | **Группа эфавиренза (n=282)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Абсолютное число нейтрофилов | <750 клеток в мкл | 5 (2%) | 3 (1%) |
| Уровень гемоглобина | <75 г/л | 2 (1%) | 2 (1%) |
| Уровень холестерина-ЛПНП натощак | ≥4,92 ммоль/л | 3 (1%) | 10 (4%) |
| Уровень триглицеридов натощак | >3,48 ммоль/л | 1 (<1%) | 3 (1%) |
| Уровень АСТ | >5×ULN | 6 (2%) | 5 (2%) |
| Уровень АЛТ | >5×ULN | 5 (2%) | 6 (2%) |
| **Примечание:**  Данные - количество пациентов (%). ULN = верхний предел нормального диапазона.  Чтобы сохранить маскировку в продолжающемся исследовании, в таблице показаны данные только по возникшим нежелательным явлениям, как минимум у одного пациента в каждой группе лечения. | | | |

Следует отметить, что частота НЯ была выше у пациентов с ко-инфекцией гепатитом B и/или C по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний, как в группе ралтегравира, так и группе эфавиренза. Данные представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-16.** Частота возникновения НЯ у пациентов с ко-инфекцией гепатитом B и/или C или без в группах ралтегравира и эфавиренза [6].

| **НЯ** | **Группа ралтегравира** | | **Группа эфавиренза** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коинфекция ВГВ/ВГС, N=18(%)** | **Без коинфекции ВГВ/ВГС, N=263(%)** | **Коинфекция ВГВ/ВГС, N=17(%)** | **Без коинфекции ВГВ/ВГС, N=265(%)** |
| Бессонница | **4 (22,2)** | **26 (9,9)** | **1 (5,9)** | **28 (10,6)** |
| Боль в спине | **3 (16,7)** | **9 (3,4)** | **2 (11,8)** | **11 (4,2)** |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 3 (16,7) | 31 (11,8) | 4 (23,5) | 27 (10,2) |
| Нарушения сна | 2 (11,1) | 18 (6,8) | 3 (17,6) | 34 (12,8) |
| Конъюнктивит | **2 (11,1)** | **3 (1,1)** | **1 (5,9)** | **6 (2,3)** |
| Кашель | 2 (11,1) | 22 (8,4) | 3 (17,6) | 20 (7,5) |
| Головная боль | 2 (11,1) | 54 (20,5) | 5 (29,4) | 57 (21,5) |
| Назофарингит | 2 (11,1) | 32 (12,2) | 0 | 30 (11,3) |

***Ранее леченные взрослые пациенты, не получавшие ралтегравир (иссл. 018 и 019)***

В исследованиях BENCHMRK 1 (018) и BENCHMRK 2 (019) проводилась оценка безопасности использования ралтегравира у взрослых пациентов, ранее получавших АРТ, отличную от ралтегравира [10, 11]. Кроме того, оценка безопасности была произведена в двойном слепом исследовании фазы II (иссл. 005) [9]. Согласно кумулятивным данным отчета по этим исследованиям, в группе ралтегравира+ОФТ наиболее частым НЯ была диарея (84 из 507 участников, 16,6%). Другими НЯ, возникающими у ≥ 10% участников, были реакции в месте инъекции (52 участника, 10,3%). Общие данные по НЯ, зарегистрированным в группах ралтегравира+ОФТ и группах ОФТ в трех исследованиях, приведены в таблице ниже.

**Таблица 4-17.** Частота возникновения НЯ у пациентов в группе ралтегравира+ОФТ и группе ОФТ [7].

| **НЯ** | **Группа ралтегравира+ОФТ (N=507)** | | **Группа ОФТ (N=282)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
| Количество пациентов с НЯ | 426 | 84.0 | 243 | 86,2 |
| **Нарушения со стороны ЖКТ** | | | | |
| Боль в животе | 26 | 5,1 | 11 | 3,9 |
| Диарея | 84 | 16,6 | 55 | 19,5 |
| Тошнота | 50 | 9,9 | 40 | 14,2 |
| Рвота | 35 | 6,9 | 23 | 8,2 |
| **Общие изменения и состояние в месте инъекции** | | | | |
| Утомляемость | 40 | 7,9 | 13 | 4,6 |
| Реакция в месте инъекции | 52 | 10,3 | 28 | 9,9 |
| Гипертермия | 25 | 4,9 | 29 | 10,3 |
| **Инфекции и инвазии** | | | | |
| Назофарингит | 31 | 6,1 | 11 | 3,9 |
| Кандидоз полости рта | 6 | 1,2 | 15 | 5,3 |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 27 | 5,3 | 16 | 5,7 |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | | | |
| Головная боль | 49 | 9,7 | 33 | 11,7 |
| **Нарушения со стороны кожных покровов** | | | | |
| Сыпь | 27 | 5,3 | 7 | 2,5 |

Частота лабораторных отклонений 3 и 4 степени была сходной в группах ралтегравира+ОФТ и ОФТ. Повышение уровня креатинкиназы несколько чаще встречалось в группе ралтегравира+ОФТ, но не было связано с клинической миопатией или рабдомиолизом и не приводило к прерыванию или прекращению лечения. В таблице ниже приведены сводные данные по отклонениям в лабораторных показателях в исследованиях 018 и 019.

**Таблица 4-18.** Отклонения в лабораторных показателях у пациентов в группе ралтегравира+ОФТ и группе ОФТ [14].

| **Лабораторный показатель, критерий токсичности** | **Степень отклонения** | **Процент пациентов (частота, случаев на 100 человек)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группа ралтегравира+ОФТ (n=462)** | **Группа ОФТ (n=237)** |
| Уровень гемоглобина, г/дл | | | |
| 6,5–7,4 | 3 | 0,9 (0,5) | 0,8 (0,7) |
| <6,5 | 4 | 0,2 (0,1) | 0 (0,0) |
| Абсолютное число нейтрофилов, 103 клеток/мкл | | | |
| 0,50–0,749 | 3 | 3,0 (1,7) | 3,4 (3,0) |
| <0,50 | 4 | 1,3 (0,7) | 1,3 (1,1) |
| Число тромбоцитов, 103 клеток/мкл | | | |
| 25–49,999 | 3 | 0,7 (0,4) | 0,4 (0,4) |
| <25 | 4 | 0,9 (0,5) | 0,4 (0,4) |
| Уровень холестерина-ЛПНП натощак ≥190 мг/дл | 3 | 7,4 (3,2) | 6,1 (4,1) |
| Уровень холестерина натощак ≥300 мг/дл | 3 | 11,0 (6,0) | 6,6 (5,6) |
| Уровень триглицеридов натощак, мг/дл | | | |
| 751–1200 | 3 | 6,7 (3,6) | 4,4 (3,7) |
| >1200 | 4 | 4,3 (2,3) | 2,2 (1,9) |
| Уровень глюкозы натощак, мг/дл | | | |
| 251–500 | 3 | 2,7 (1,5) | 2,2 (1,9) |
| >500 | 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Уровень креатинина, мг/дл | | | |
| 1,9–3,4 × ULN | 3 | 1,5 (0,8) | 0,8 (0,7) |
| ≥3,5 × ULN | 4 | 0,2 (0,1) | 0,4 (0,4) |
| Общий уровень билирубина, мг/дл | | | |
| 2,6–5,0 × ULN | 3 | 3,0 (1,7) | 3,0 (2,6) |
| >5,0 × ULN | 4 | 0,9 (0,5) | 0 (0,0) |
| Уровень АСТ, МЕ/л | | | |
| 5,1–10,0 × ULN | 3 | 4,3 (2,4) | 3,0 (2,6) |
| >10,0 × ULN | 4 | 0,7 (0,4) | 1,3 (1,1) |
| Уровень АЛТ, МЕ/л | | | |
| 5,1–10,0 × ULN | 3 | 4,1 (2,3) | 2,5 (2,2) |
| >10,0 × ULN | 4 | 1,3 (0,7) | 1,7 (1,5) |
| Уровень ЩФ, МЕ/л | | | |
| 5,1–10,0 × ULN | 3 | 0,4 (0,2) | 1,3 (1,1) |
| >10,0 × ULN | 4 | 0,7 (0,4) | 0,4 (0,4) |
| Уровень панкреатической амилазы, МЕ/л | | | |
| 2,1–5,0 × ULN | 3 | 5,0 (2,8) | 3,0 (2,6) |
| >5,0 × ULN | 4 | 0,2 (0,1) | 0,4 (0,4) |
| Уровень липазы, МЕ/л | | | |
| 3,1–5,0 × ULN | 3 | 2,0 (1,1) | 0,8 (0,7) |
| >5,0 × ULN | 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Уровень креатин киназы, МЕ/л | | | |
| 10,0–19,9 × ULN | 3 | 3,9 (2,2) | 2,5 (2,2) |
| ≥20,0 × ULN | 4 | 3,0 (1,7) | 0,8 (0,7) |
| **Примечание:**  ULN = верхний предел нормального диапазона. | | | |

***Сравнение эффективности доз ралтегравира у ранее не леченных, наивных взрослых пациентов (Исследование - 292)***

В исследовании ONCEMARK, в ходе которого производилось сравнение безопасности реформулированного ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в день) и 800 мг ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в сутки). Частота НЯ была сходной между группами лечения на 96 неделе. Клинические НЯ привели к прекращению лечения к 96 неделе у 0,9% пациентов в группе ралтегравира 1200 мг и 2,3% пациентов в группе ралтегравира 800 мг. Данные по профилю безопасности в ралтегравира в исследованных концентрациях представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-19.** Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР) для групп ралтегравира 1200 мг и 800 мг в конце 48 и 96 недель [16].

|  | **Количество (%) пациентов** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Недели 0-48** | | **Недели 0-96** | |
| **группа ралтегравира 1200 мг (N=531)** | **группа ралтегравира 800 мг (N=266)** | **группа ралтегравира 1200 мг (N=531)** | **группа ралтегравира 800 мг (N=266)** |
| **НЯ и НР** | | | | |
| ≥1 НЯ | 439 (82,7) | 231 (86,8) | 479 (90,2) | 248 (93,2) |
| НР | 130 (24,5) | 68 (25,60 | 138 (26,0) | 71 (26,7) |
| СНЯ | 31 (5,8) | 25 (9,4) | 49 (9,2) | 42 (15,8) |
| СНР | 1 (0,2) | 2 (0,8) | 1 (0,2) | 2 (0,8) |
| **Прекращение участия в исследовании по причине** | | | | |
| НЯ | 4 (0,8) | 6 (2,3) | 5 (0,9) | 6 (2,3) |
| НР | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 0 (0,0) | 2 (0,8) |
| СНЯ | 3 (0,6) | 2 (0,8) | 4 (0,8) | 2 (0,8) |
| СНР | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Смерти\* | 2 (0,4) | 1 (0,4) | 2 (0,4) | 1 (0,4) |
| **Примечание:**  \* 2 случая смерти в группе ралтегравира 1200 мг обусловлены развитием иммунобластной лимфомы и туберкулеза. 1 случай смерти в группе ралтегравира 800 мг был связан с развитием СПИДа (множественные оппортунистические инфекции). После 48 недели исследования смертельных исходов у пациентов не случилось. | | | | |

НЯ со стороны нервной системы, связанные с лекарственными препаратами, наблюдались у 37 (7,0%) и 26 (9,8%) пациентов в группе ралтегравира 1200 мг и 800 мг, соответственно. Специфическими для нервной системы НР (с частотой более 2%) были головокружение (2,3% против 3,4%) и головная боль (3,0% против 4,9%).

Отклонения лабораторных показателей выше 1 степени были редкими и встречались с одинаковой частотой в группах ралтегравира 1200 мг и 800 мг. Повышение уровня АЛТ 3 или 4 степени произошло у 12 (2,3%) участников в группе ралтегравира 1200 мг и у 2 (0,8%) в группе ралтегравира 800 мг на 96 неделе. Большинство отклонений были связаны с сопутствующими заболеваниями (гепатит у 8 участников, гепатоцеллюлярное повреждение у 1, стеатоз печени у 1 и лечение изониазидом у 1). Повышение уровня креатинфосфокиназы 3 или 4 степени произошло у 35 (6,6%) пациентов в группе ралтегравира 1200 мг и 12 (4,5%) пациентов в группе ралтегравира 800 мг на 96 неделе. Эти изменения были временными и в большинстве случаев лабораторные показатели возвращались к референтным значениям. Данные по отклонениям лабораторных показателей в зависимости от дозы ралтегравира представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-20.** Отклонения в лабораторных показателях у пациентов в группах ралтегравира 1200 мг и 800 мг [16].

| **Лабораторный показатель, критерий токсичности** | **Степень отклонения** | **Число пациентов (процент случаев), n (%)** | | **Различие\*,**  **% (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа ралтегравира 1200 мг (N=530)** | **Группа ралтегравира 800 мг (n=265)** |
| Абсолютное число нейтрофилов, 103 клеток/мкл | | | | |
| 0,75-0,999 | 2 | 8 (1,5) | 2 (0,8) | 0,8 (-1,3 до 2,3) |
| 0,50–0,749 | 3 | 7 (1,3) | 3 (1,1) | 0,2 (-2,0 до 1,8) |
| Число тромбоцитов, 103 клеток/мкл | | | | |
| 50–99,999 | 2 | 6 (1,1) | 1 (0,4) | 0,8 (-1,0 до 2,1) |
| Общий уровень билирубина, мг/дл | | | | |
| 1,6–2,5 × ULN | 2 | 15 (2,8) | 4 (1,5) | 1,3 (-1,2 до 3,4) |
| Уровень АСТ, МЕ/л | | | | |
| 2,6–5,0 × ULN | 2 | 24 (4,5) | 7 (2,6) | 1,9 (-1,1 до 4,5) |
| 5,1–10,0 × ULN | 3 | 11 (2,1) | 1 (0,4) | 1,7 (-0,1 до 3,4) |
| Уровень АЛТ, МЕ/л | | | | |
| 2,6–5,0 × ULN | 2 | 22 (4,2) | 4 (1,5) | 2,6 (0,0 до 5,0) |
| 5,1–10,0 × ULN | 3 | 6 (1,1) | 1 (0,4) | 0,8 (-1,0 до 2,1) |
| >10,0 × ULN | 4 | 6 (1,1) | 1 (0,4) | 0,8 (-1,0 до 2,1) |
| Уровень ЩФ, МЕ/л | | | | |
| 2,6–5,0 × ULN | 2 | 6 (1,1) | 0 (0,0) | 1,1 (-0,3 до 2,4) |
| Уровень липазы, МЕ/л | | | | |
| 1,6–3,0 × ULN | 2 | 37 (7,0) | 14 (5,3) | 1,7 (-2,1 до 5,0) |
| 3,1–5,0 × ULN | 3 | 8 (1,5) | 2 (0,8) | 0,8 (-1,3 до 2,3) |
| >5,0 × ULN | 4 | 9 (1,7) | 2 (0,8) | 0,9 (-1,1 до 2,6) |
| Уровень креатин киназы, МЕ/л | | | | |
| 6,0–9,9 × ULN | 2 | 23 (4,3) | 13 (4,9) | -0,5 (-4,1 до 2,4) |
| 10,0–19,9 × ULN | 3 | 17 (3,2) | 7 (2,6) | 0,6 (-2,4 до 2,9) |
| ≥20,0 × ULN | 4 | 18 (3,4) | 5 (1,9) | 1,5 (-1,2 до 3,8) |
| **Примечание:**  ULN = верхний предел нормального диапазона.  \* процент в группе ралтегравира 1200 мг минус процент в группе ралтегравира 800 мг. | | | | |

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

В клинических испытаниях участвовали пациенты с ВИЧ-1: 79 с коинфекцией гепатита В, 84 с коинфекцией гепатита С и 8 с коинфекцией гепатита В и С. Их лечили ралтегравиром в комбинации с другими АРТ. В целом профиль безопасности ралтегравира у пациентов с коинфекцией вирусами гепатита В и/или гепатита С был аналогичен профилю безопасности у пациентов без коинфекции гепатита, хотя частота отклонений от нормы АСТ и АЛТ была несколько выше у пациентов с коинфекцией вирусами гепатита В и/или гепатита С. Через 96 недель у пациентов, ранее получавших лечение, лабораторные отклонения 2 степени или выше, представляющие собой ухудшение показателей АСТ, АЛТ или общего билирубина по сравнению с исходным уровнем, наблюдались у 29 %, 34 % и 13 %, соответственно. Через 240 недель у пациентов, ранее не получавших лечения, лабораторные отклонения 2 степени или выше, представляющие собой ухудшение показателей АСТ, АЛТ или общего билирубина по сравнению с исходным уровнем, наблюдались у 22 %, 44 % и 17 %, соответственно.

***Дети и подростки от 2 до 18 лет***

Ралтегравир был изучен у 126 детей и подростков, инфицированных ВИЧ-1, получавших АРТ, в возрасте от 2 до 18 лет в исследовании IMPAACT P1066. Из 126 пациентов 96 получили рекомендованную дозу ралтегравира. У этих пациентов частота, тип и тяжесть НР до 48-й недели были сравнимы с таковыми у взрослых. У одного пациента наблюдались НР в виде психомоторной гиперактивности 3 степени, аномального поведения и бессонницы; у другого пациента развилась СНР – аллергическая сыпь 2-й степени. Еще у одного пациента СНР характеризовалось отклонениями лабораторных показателей 4 степени по АСТ и 3 степени по АЛТ.

***Младенцы и дети раннего возраста от 4 недель до 2 лет***

В рамках исследования IMPAACT P1066 у 26 младенцев и детей от 4 недель до 2 лет частота, тип и тяжесть НР до 48-й недели были сравнимы с таковыми у взрослых. У одного пациента развилась СНР (аллергическая сыпь 3 степени), что привело к прекращению лечения.

## Список литературы

1. Isentress, I Annex. Summary of product characteristics. Электронный документ [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information\_en.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
2. Isentress: Assessment report. European Medicines Agency. Электронный документ [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/isentress-h-c-860-x-0059-epar-assessment-report-extension\_en.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
3. EMA Scientific discussions. Isentress. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/isentress-epar-scientific-discussion\_en.pdf
4. Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P et al. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;67(2):460-464. doi:10.1093/jac/dkr498
5. Kassahun K, McIntosh I, Cui D et al. Metabolism and Disposition in Humans of Raltegravir (MK-0518), an Anti-AIDS Drug Targeting the Human Immunodeficiency Virus 1 Integrase Enzyme. *Drug Metabolism and Disposition*. 2007;35(9):1657-1663. doi:10.1124/dmd.107.016196
6. Center for drug evaluation and research. Approval package for Isentress. Электронный ресурс [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2009/022145Orig1s004.pdf], дата обращения 10.08.2022 г.
7. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Insentress: Report on Deliberation Results. Электронный ресурс [https://www.pmda.go.jp/files/000153689.pdf], дата обращения 10.08.2022 г.
8. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Investigational Drug in HIV Infected Patients (0518-004) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00100048?id=0518-004&draw=2&rank=1]
9. Safety and Efficacy of an Investigational Drug in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (0518-005) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00105157?id=0518-005&draw=2&rank=1]
10. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (MK0518-018 EXT2) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293267?id=0518-018&draw=2&rank=1]
11. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (0518-019) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00293254]
12. A Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naive HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA (0518-021 EXT) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00369941?id=0518-021&draw=2&rank=1]
13. Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9692):796-806. doi:10.1016/s0140-6736(09)60918-1
14. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):605-612. doi:10.1086/650002
15. Evaluation of the Safety and Efficacy of Reformulated Raltegravir (MK-0518) 1200 mg Once Daily in Combination With TRUVADA™ in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected, Treatment-Naive Participants (MK-0518-292) (onceMRK) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02131233]
16. Cahn P, Sax P, Squires K et al. Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018;78(5):589-598. doi:10.1097/qai.0000000000001723
17. Инструкция по медицинскому применению препарата ралтергавир http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7b6b7251-ce5e-4ec6-bae8-66d89cc76837&t=

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Ралтегравир является ингибитором фермента интегразы ВИЧ-1, необходимого для встраивания вируса в геном клетки-хозяина и его последующего размножения. Препарат подавляет процесс ковалентного введения генома провируса, препятствуя его размножению и распространению инфекции. Ввиду высокого уровня генетической изменчивости ВИЧ-1 существует вероятность развития резистентности. Среди выявленных мутаций наиболее значительное повышение резистентности к ралтегравиру оказывали аминокислотные замены Q148H/K/R и N155H.

Ралтегравир довольно быстро всасывается (Tmax ≤ 0.6 часа) и метаболизируется (T1/2≤ 1,6 ч) ферментами печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов, выводящихся почками и с желчными секретами. В исследовании на мышах показан значительный уровень секреции ралтегравира с материнским молоком.

Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и промышленному производству препарата DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг (АО "Р-Фарм", Россия), были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии, фармакокинетики и токсикологии ралтегравира. Поскольку лекарственный препарат TL-RLT-t является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Предполагаемая суточная терапевтическая доза TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг (АО «Р-Фарм», Россия) составит 800 мг (2 таблетки по 400 мг) на взрослого человека (средней массой 60 кг), что соответствует 13,3 мг/кг.

По результатам анализа опубликованных литературных источников было показано, что основной молекулярной мишенью ралтегравира является процесс интеграции ДНК ВИЧ-1 в геном клетки-хозяина.

В исследованиях токсичности ралтегравира при введении однократной дозы, значение LD50, установленное в ходе доклинических исследований, значительно варьировало в зависимости от вида животных. Для мышей было установлено LD50> 2000 мг/кг, для крыс <100 мг/кг, а для собак <250 мг/кг при пероральном введении раствора или суспензии ралтегравира в 0,5% метилцеллюлозе или полиэтиленгликоле.

При исследовании токсичности ралтегравира на мышах, крысах и собаках при введении повторных доз установлены основные органы-мишени токсического действия – сердечно-сосудистая система (вследствие использования ралтегравира в виде калийной соли), ЖКТ и гепатобилиарная система. Было установлено, что NOAEL для мышей составляет 50 мг/кг/день, для крыс 120 мг/кг/день, а для собак <30 мг/кг/день.

Аллергенности, генотоксичности и канцерогенности у ралтегравира не выявлено. В исследовании на крысах была показана способность раствора ралтегравира вызывать эпителиальную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию вследствие хронического раздражения слизистой оболочки носа, и носоглотки. Однако, лекарственная форма, предназначенная для людей, представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Растворение происходит медленно, в верхних отделах ЖКТ, поэтому риски развития хронического раздражения у людей крайне малы.

Ралтегравир не обладает выраженной репродуктивной и онтогенетической токсичностью. При использовании препарата на крысах, снижения фертильности у самцов и самок не наблюдалось. Ралтегравир не влиял на ранние процессы эмбрионального развития. NOAEL для мужской и женской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для эмбрионального развития составляет 600 мг/кг/день. Однако, дальнейшее введение высоких концентраций ралтегравира беременным самкам приводило к повышенной частоте появления избыточных ребер у потомства. NOAEL для пренатального периода развития крыс составил 300 мг/кг/день. При изучении влияния ралтегравира в постнатальный период выявлялись обратимые изменения слизистой оболочки желудка, NOAEL для молодых животных составил 50 мг/кг/день.В исследованиях на кроликах установлено, что NOAEL для материнской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для плода составляет 1000 мг/кг/день.

Ралтегравир, как в виде свободного основания, так и калиевой соли, не является кожным сенсибилизатором. При внутривенном введении, у собак обнаруживали местные изменения в местах инъекций препарата в дозе 30 мг/кг/день (отек и/или уплотнение и изменение цвета на красный/фиолетовый). При введении ралтегравира в дозе 100 мг/кг/день, также наблюдалось стойкое опухание и изменение цвета кожи передних конечностей на красный/пурпурный. Следует отметить, что внутривенный путь введения ралтегравира отличается от такого, используемого клинически у людей, поэтому нет оснований экстраполировать данные о местно-раздражающем действии, полученные на собаках. В открытых литературных источниках не представлено отдельных исследований местно-раздражающего действия ралтегравира при клиническом пути введения.

Эффекты, наблюдаемые в доклинических исследованиях при дозах препарата, значительно превышающих клинические, указывают на отсутствие особой опасности, связанной с приемом ралтегравира, для человека.

Анализ литературных данных токсичности вспомогательных веществ, основанный на информации, представленной в паспортах безопасности, свидетельствует о невозможности негативного (токсического) действия на организм человека в тех количествах, в которых вспомогательные вещества будут входить в готовую лекарственную форму.

Ралтегравир является активным веществом лекарственного препарата, зарегистрированного на территории РФ Исентресс®, представляется возможным обращение к научным данным по исследованию данного препарата. Имеющаяся информация свидетельствует о том, что ралтегравир (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг - препарат Исентерсс®) 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 Р-РАЛТЕГРАВИР (код продукта - DT-RLT), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия) является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Исентерсс®. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке препарату Исентресс® (владелец РУ - Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). Препарат DT-RLT продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Исентресс® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Исентресс®, и рекомендовать препарат Р-РАЛТЕГРАВИР (DT-RLT) для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-RLT, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат ралтегравира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах ралтегравира у человека, полученные в исследованиях препарата Исентресс®.

Ралтегравир — представитель ингибиторов интегразы ВИЧ-1, который способен подавлять размножение вируса и распространение вирусной инфекции на ранних этапах жизненного цикла ВИЧ-1. Ралтегравир является препаратом прямого действия (ППД), то есть оказывает влияние непосредственно на жизненный цикл вируса, подавляя процесс его репликации. Ралтегравир применяется для лечения ВИЧ-инфекции в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов, подавляя репликацию ВИЧ-1. В настоящее время ралтегравир в сочетании с НИОТ входит в состав основных рекомендуемых схем в соответствии с европейскими и американскими протоколами лечения ВИЧ-1, а также протоколами ВОЗ.

Доказательства эффективности ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее получавших АРТ, основаны на анализе данных за 96 недель двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколы 018 и 019). Эффективность ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, была основана на анализе данных за 240 недель рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем (STARTMRK, протокол 021). В исследования были включены пациенты с ко-инфекцией ВГВ и/или ВГС. В большинстве исследований, участники принимали 800 мг ралтегравира (таблетки, 400 мг, 2 раза в сутки), и только в исследовании ONCEMARK использовался реформулированный препарат ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в сутки) для сравнения его эффективности с общепринятой схемой. Продолжительность лечения в каждом исследовании была фиксированная и не зависела от уровня РНК ВИЧ-1 у пациентов (без алгоритма модификации в зависимости от ответа).

Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как концентрация РНК ВИЧ-1 ниже предела количественного определения через 48 недель после завершения терапии, являлся первичной конечной точкой в исследованиях и определял успешность проведенной терапии.

На основании результатов исследований разработаны схемы комбинированной терапии ВИЧ-1, включающие ралтегравир. Эффективность предложенных схем в зависимости от предшествующей терапии, колеблется от 60 % (ранее леченные пациенты с устойчивостью вирусного изолята к препаратам АРТ трех классов) до 91.6% (наивные пациенты). Для пациентов с сопутствующими инфекциями ВГВ и/или ВГС эффективность терапии была сравнимой с таковой у пациентов без ко-инфекции. В ряде исследований проводилась оценка эффективности через 96 недель после завершения терапии. Процент пациентов, ранее получавших АРТ, с РНК ВИЧ-1<50 копий/мл в группе ралтегравира+ОФТ составил 57% (в сравнении с 30% для группы ОФТ), а процент наивных пациентов с РНК ВИЧ-1<40 копий/мл – 80,1%.

Наиболее частые нежелательные реакции (HР), которые были зарегистрированы в ходе КИ, соответствовали известному профилю безопасности эмтрицитабина и тенофовира без повышения частоты или тяжести ожидаемых НР [1]. НР, связанные с приемом только ралтегравира, включали головную боль, артериальную гипертензию, миалгию и боль в животе. При совместном приеме ралтегравира с другими АРТ, у участников наблюдались диарея и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частыми серьезными лекарственными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь, встречавшиеся у менее 1% пациентов. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. Наблюдалось повышение частоты отклонений в лабораторных показателях, в частности индикаторов функции печени, у пациентов с ко-инфекцией ВГВ или ВГС. В постмаркетинговых исследованиях случались сообщения о развитии рабдомиолиза, как серьезного нежелательного явления, при приеме ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в день).

На сегодня, проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, у здоровых добровольцев» с использованием лекарственного препарата, произведенного на другой производственной площадке, а также содержащего ралтегравир калия в другой физико-химической форме. Готовится отчет о данном исследовании.

На момент подготовки настоящей брошюры исследователя проведен предварительный статистическый анализ, по результатам которого определено значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) для основных фармакокинетических показателей (Cmax и AUC(0-t)) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-RLT, как и препарата сравнения Исентресс®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов ралтегравира). В исследованиях фазы I, наиболее частые HР, связанные с приемом ралтегравира, включали головную боль, артериальную гипертензию, миалгию и боль в животе. В ходе КИ фазы III, ралтегравир изучали, в основном, в комбинации с препаратом Трувада® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой: эмтрицитабин 200 мг, тенофовир 300 мг). На фоне этой комбинированной терапии не идентифицированы НР, специфичные для ралтегравира. Наиболее частыми НР, отмеченными у пациентов, получавших ралтегравир в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром, были диарея и инфекции верхних дыхательных путей.

При применении ралтегравира, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением ралтегравира):

* *Инфекционные и паразитарные заболевания:* нечастые - генитальный герпес, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, абсцесс лимфоузла, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей.
* *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* нечастые - папилломатоз кожи.
* *Со стороны крови и лимфатической системы:* нечастые - анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения1.
* *Со стороны иммунной системы:* нечастые - синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности.
* *Со стороны обмена веществ:* частые - снижение аппетита; нечастые - кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена.
* *Нарушения психики:* частые - необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения2, депрессия; нечастые - психические расстройства, суицидальные попытки, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленное настроение, большое депрессивное расстройство, бессонница середины ночи, изменения настроения, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи1, суицидальное поведение1 (особенно у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе).
* *Со стороны нервной системы:* частые - головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность2, нечастые - амнезия, синдром запястного канала, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая невропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор, снижение качества сна.
* *Со стороны органа зрения:* нечастые - снижение остроты зрения.
* *Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* частые - вертиго; нечастые - шум в ушах.
* *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, приливы крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия.
* *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечастые - дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа.
* *Со стороны пищеварительной системы:* частые - чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия; нечастые - гастрит, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальные кровотечения.
* *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечастые - гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность1.
* *Со стороны кожи и подкожных тканей:* частые - кожная сыпь; нечастые - акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, липоатрофия лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия, липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, синдром Стивенса-Джонсона1, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)1.
* *Со стороны костно-мышечной системы:* нечастые - артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия, рабдомиолиз1.
* *Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечастые - почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.
* *Со стороны половых органов и молочной железы:* нечастые - эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы.
* *Общие расстройства:* частые - астения, слабость, лихорадка; нечастые - дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, подчелюстное новообразование, периферические отеки, боль.
* *Лабораторные и инструментальные данные:* частые - повышение активности в плазме АЛТ, АСТ, липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов; нечастые - снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение активности в плазме ЩФ, КФК, снижение концентрации альбумина; повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в т.ч. определяемой натощак), азота мочевины, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП; повышение значения МНО; снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови; наличие глюкозы в моче, наличие эритроцитов в моче; увеличение окружности талии; увеличение или снижение массы тела.
* *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* нечастые - непреднамеренная передозировка.

1Нежелательные явления, не связанные с применением препарата Исентресс®, которые наблюдались в пострегистрационном периоде и не наблюдались в ходе клинических исследований.

2У одного пациента детского возраста наблюдались связанные с приемом препарата нежелательные реакции: психомоторная гиперреактивность 3 степени и нарушение поведения; также у данного пациента наблюдалась бессонница.

В среднем, частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений составляла менее 5%. В исследовании 292, процент пациентов, прекративших участие по причине развития НР, составил около 1,1% для обеих групп. В исследованиях 018 и 019, прекратили участие в исследовании в связи с НР 2,1% пациентов в группе ралтегравита+ОФТ и 4,5% пациентов в группе ОФТ. В исследовании 021, около 3,2% человек в группе ралтегравира и 6% пациентов в группе эфавиренза прекратили участие в исследовании в связи с развитием НР, в том числе и серьезных.

В исследованиях ФК ралтегравир хорошо переносился здоровыми добровольцами в режиме 1600 мг 1 раз в сутки и 800 мг 2 раза в сутки без проявлений токсичности. Частота НР в группе ралтегравира была сопоставима с такой в группе плацебо. В исследованиях лекарственных взаимодействий, совместный прием ралтегравира с препаратами, существенно повышающими его концентрацию в плазме и величину экспозиции (например, тенофовир и атазанавир), препарат хорошо переносился.

В планируемом исследовании по протоколу № CJ05626170 каждый доброволец получит по 4 дозы ралтегравира. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся ранее при однократном применении препаратов ралтегравира здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности ралтегравира и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с ралтегравиром, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, КФК, панкреатическая амилаза, липаза, креатинин) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

В связи с приведенными аргументами, риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

**Заключение**

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности ралтегравира, как в клинических исследованиях, так и в пост-маркетинговом наблюдении. С учетом благоприятного профиля безопасности препарата ожидается, что в рамках клинического исследования у здоровых добровольцев препарат применение препаратов ралтегравира DT-RLT и Исентресс® будет характеризоваться удовлетворительным профилем безопасности.

Подводя итог, можно заключить, что риски для здоровых добровольцев при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения, связанные с развитием нежелательных явлений хорошо известны, а развитие каких-либо тяжелых или угрожающих жизни реакций крайне маловероятно. Следовательно, общее соотношение «риск–польза» при применении препарата DT-RLT у здоровых добровольцев представляется приемлемым.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Ралтегравир показан к применению в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата;
* Период лактации;
* Детский возраст до 6 лет.
* Масса тела до 25 кг.

Препараты DT-RLT и Исентресс® содержат лактозу.

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

**С осторожностью:**

* Миопатия и рабдомиолиз (в т.ч. в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию;
* Печеночная недостаточность тяжелой степени;
* Одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицин);
* Одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний;
* Пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе;
* Пожилой возраст (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет).

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

**Беременность**

Большое количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в день в течение первого триместра (более 1000 предполагаемых исходов беременности), указывает на отсутствие мальформационной токсичности. Исследования на животных показали умеренную репродуктивную токсичность.

Умеренное количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в день во втором и/или третьем триместрах (300-1000 предполагаемых исходов беременности), указывает на отсутствие фето/неонатальной токсичности.

Ралтегравир в дозе 400 мг два раза в день можно применять во время беременности, если это необходимо по клиническим показаниям.

*Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности*

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при применении препарата Исентресс® во время беременности был создан Международный Регистр применения антиретровирусной терапии во время беремпенности. Врачам рекомендуется вносить информацию о пациентах в этот регистр с помощью электронной почты [SM\_APR@APRegistry.com](mailto:SM_APR@APRegistry.com).

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденным, для оценки безопасности для плода следует учитывать данные, полученные у животных, а также клинический опыт беременных женщин.

**Грудное вскармливание**

Ралтегравир и его метаболиты выделяются с грудным молоком в такой степени, что воздействие на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, вероятно. По имеющимся данным фармакодинамики и токсикологии у животных, ралтегравир и его метаболиты экскретируются в грудное молоко.

Риск для новорожденных/детей грудного возраста исключить нельзя.

Ралтегравир не следует использовать в период грудного вскармливания. Как правило, ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ детям.

**Фертильность**

У самцов и самок крыс ралтегравир не влиял на фертильность в дозах до 600 мг/кг/сут, при которых экспозиция в 3 раза превышала таковую у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки нельзя жевать, крошить, разламывать. Препарат применяется вне зависимости от приема пищи.

Лечение ралтегравиром должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции.

Лечение ралтегравиром проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Рекомендуемые дозы ралтегравира для лечения ВИЧ-1 инфекции:

* для взрослых**:** -400 мг 2 раза/сут;
* для детей с массой тела не менее 25 кг: 400 мг 2 раза/сут.

Если пациенты детского возраста испытывают трудности при проглатывании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, следует рассмотреть возможность приема препарата таблеток жевательных.

**Особые группы пациентов**

*Пожилые пациенты*

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и эффективность ралтегравира у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени не установлена. Таким образом, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью.

### 5.3.5. Побочное действие

Наиболее частые нежелательные реакции (HР), которые были зарегистрированы в ходе КИ, соответствовали известному профилю безопасности эмтрицитабина и тенофовира без повышения частоты или тяжести ожидаемых НР [1]. НР, связанные с приемом только ралтегравира, включали головную боль, артериальную гипертензию, миалгию и боль в животе. При совместном приеме ралтегравира с другими АРТ, у участников наблюдались диарея и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частыми серьезными лекарственными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь, встречавшиеся у менее 1% пациентов. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В постмаркетинговых исследованиях случались сообщения о развитии рабдомиолиза, как серьезного нежелательного явления, при приеме ралтегравира. В среднем, частота прекращения участия в КИ по причине развития нежелательных явлений составляла менее 5%.

В объединенном анализе результатов клинических исследований антиретровирусной терапии у взрослых пациентов, ранее получавших АРВТ, частота отмены терапии по причине нежелательных реакций составила 3,9% в группе пациентов, принимавших ралтегравир и оптимизированную дополнительную терапию (ОДТ), и 4,6% в группе пациентов, принимавших плацебо и ОДТ. Частота отмены терапии по причине нежелательных реакций у взрослых пациентов, ранее не получавших АРВТ, составила 5,0% в группе пациентов, принимавших ралтегравир одновременно с эмтрицитабином и тенофовиром, и 10,0% в группе пациентов, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир.

Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения были головная боль, тошнота и боль в животе. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь.

Ниже представлены данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клинических исследованиях, с различной степенью вероятности связанных с приемом ралтегравира или его комбинацией с другой АРВТ.Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией по частоте: «часто» (>1/100, <1/10), «нечасто» (>1/1000, <1/100) и «частота неизвестна» (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

**Таблица 5-1.** HР, идентифицированные при применении ралтегравира в комбинации с препаратами АРТ.

| **Система органов** | **Частота** | **НР** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Нечасто | генитальный герпес, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, опоясывающий лишай, грипп, абсцесс лимфатических узлов, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей |
| Новообразования доброкачественные,  злокачественный и неуточненные  (включая кисты и полипы) | Нечасто | кожные папилломы |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Нечасто | анемия, железодефицитная анемия, боль в лимфатических узлах, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Нечасто | синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания: | Часто | снижение аппетита |
| Нечасто | кахексия, сахарный диабет, дислипидемия,  гиперхолестеринемия, гипергликемия,  гиперлипидемия, гиперфагия, повышенный  аппетит, полидипсия, нарушение жирового обмена |
| Нарушения психики | Часто | расстройства сна, бессонница, кошмары,  расстройства поведения, депрессия |
| Нечасто | психические расстройства, попытки суицида, беспокойство, спутанность сознания, подавленное настроение, серьезная депрессия, бессонница средней степени тяжести, изменения настроения,  панические атаки, нарушения сна, суицидальные мысли, суицидальное поведение (особенно у пациентов с историей психических заболеваний в анамнезе) |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | головокружение, головная боль, психомоторная гиперактивность |
| Нечасто | амнезия, туннельный синдром, ухудшение когнитивных способностей, нарушение внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, вялость, нарушение памяти, мигрень, периферическая нейропатия, парестезия, сонливость, головная боль напряжения, тремор, снижение качества сна |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | снижение остроты зрения |
| Нарушения со стороны органа слуха и равновесия | Часто | вертиго |
| Нечасто | шум в ушах |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы | Нечасто | ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, артериальная гипертензия, «приливы» крови к коже лица с ощущением жара |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Часто | чувство распирания в животе, боли в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия |
| Нечасто | гастрит, дискомфорт в животе, болезненность живота, аноректальный дискомфорт, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, изжога, гингивит, глоссит, острый панкреатит, язвенная болезнь, ректальное кровотечение |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | сыпь |
| Нечасто | акне, алопеция, угреобразный дерматит, сухая кожа,  эритема, истощение лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия,  липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, кожный зуд, генерализованный зуд, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, поражение кожи, крапивница, ксеродермия, синдрома Стивена-Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | Нечасто | артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку,  скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в шее,  остеопения, боли в конечностях, тендинит,  рабдомиолиз |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Нечасто | почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, почечные кисты, почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и заболевания груди | Нечасто | эректильная дисфункция, гинекомастия,  симптомы менопаузы |
| Системные нарушения и осложнения в месте введения | Часто | астения, слабость, лихорадка |
| Нечасто | дискомфорт в груди, озноб, отек лица,  раздражительность и нервозность, недомогание,  периферический отек, боль |
| Лабораторные и инструментальные данные | Часто | повышение уровня АЛТ, АСТ, триглицеридов крови, липазы и амилазы поджелудочной железы, количества атипичных лимфоцитов |
| Нечасто | Снижение абсолютного числа нейтрофилов, числа тромбоцитов и лейкоцитов, повышение активности ЩФ, амилазы и креатинфосфокиназы в плазме, повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов высокой и низкой плотности, азота мочевины, повышение значения МНО, снижение концентрации альбумина в крови, увеличение или снижение массы тела, увеличение окружности талии, появление глюкозы и эритроцитов в моче. |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Нечасто | Непреднамеренная передозировка |

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и не получавших АРВТ, наблюдались случаи развития злокачественных новообразований при использовании комбинации ралтегравира с другими антиретровирусными средствами. Характеристика и частота злокачественных новообразований соответствовали таковым для пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Риск развития злокачественных новообразований в клинических исследованиях был одинаков как в группах пациентов, принимавших ралтегравир, так и в группах пациентов, принимавших препараты сравнения.

У пациентов, принимавших ралтегравир, наблюдалось повышение активности КФК 2-4 степени. Наблюдались случаи развития миопатии и рабдомиолиза. Пациентам с миопатией или рабдомиолизом в анамнезе, а также имеющим другие факторы риска (включая сопутствующую терапию), препарат следует назначать с осторожностью.

Сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-заболевания или длительным воздействием комбинированной АРВТ. Частота его развития неизвестна.

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, кожная сыпь, вне зависимости от этиологии, чаще наблюдалась при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром, чем при применении данных препаратов по отдельности. Тем не менее, частота развития кожной сыпи, связанной с приемом препаратов, была сопоставима в этих группах лечения. Кожная сыпь была легкой и умеренной степени тяжести и не влияла на продолжение АРВТ. У пациентов, ранее не принимавших АРВТ, при лечении ралтегравиром в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром развитие сыпи наблюдалось реже, чем при лечении эфавирензом в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром.

**Пациенты с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С**

В целом профиль безопасности ралтегравира у пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРВТ, ко-инфицированных хроническим (но не острым) активным гепатитом В и/или гепатитом С, был аналогичен профилю безопасности у пациентов без ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонения активности АЛТ и ACT иногда была выше в группах с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С.

**Дети**

По результатам клинических исследований по применению ралтегравира в рекомендованных дозах в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами у ВИЧ-1 инфицированных детей и подростков от 2 до 18 лет было установлено, что частота, тип и выраженность нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов. У одного пациента наблюдались связанные с приемом препарата нежелательные реакции: психомоторная гиперактивность 3 степени, нарушение поведения и бессонница. У другого пациента наблюдалась серьезная нежелательная реакция 2 степени — аллергическая сыпь. Еще у одного пациента наблюдалось повышение активности ACT 4 степени и АЛТ 3 степени, которое было расценено как серьезное.

### 

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Специфических симптомов передозировки ралтегравиром не выявлено. Ралтегравир хорошо переносился здоровыми добровольцами в режиме 1600 мг 1 раз в сутки и 800 мг 2 раза в сутки, без каких-либо проявлений токсичности. Однократный прием дозы 1800 мг в сутки в исследованиях II/III фазы не оказывал токсического воздействия. На основании имеющихся данных можно заключить, что ралтегравир хорошо переносится в дозах до 800 мг два раза в сутки, а также при приеме с препаратами, увеличивающими его экспозицию на 50-70% (например, тенофовиром и атазанавиром). Ралтегравир имеет широкий терапевтический диапазон, поэтому потенциал токсического действия в результате передозировки ограничен.

**Лечение**

В случае передозировки необходимо следовать стандартным рекомендациям, таким, как удаление невсосавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, наблюдение за показателями жизнедеятельности, включая ЭКГ, назначение симптоматической терапии. Данных об эффективности диализа при передозировке ралтегравиром нет.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях *in vitro* было показано, что ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома Р450 и не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A. Кроме этого, *in vitro* ралтегравир ие индуцирует CYP3A4 и не является ингибитором Р-гликопротеин-опосредованного транспорта. На основании этих данных можно сделать вывод, что ралтегравир не влияет на фармакокинетические параметры лекарственных средств, которые являются субстратами указанных ферментов или Р-гликопротеина.

Как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, ралтегравир выводится в основном посредством метаболизма (глюкуронирования) по УДФ-ГТ1А1-опосредованному пути. Хотя исследования in vitro показали, что ратгегравир не является ингибитором УДФ-ГТ1А1 и 2В7, в одном клиническом исследовании были выявлены некоторые признаки ингибирования УДФ-ГТ1А1 in vivo на основе наблюдаемого влияния на глюкуронирование билирубина. Тем не менее маловероятно, что данный эффект приводит к клинически значимому лекарственному взаимодействию.

В фармакокинетике ралтегравира наблюдалась значимая интер- и интраиндивидуальная изменчивость.

**Влияние ралтегравира на фармакокинетику других лекарственных средств**

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ралтегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику этравирина, маравирока, тенофовира, гормональных контрацептивов, метадона и мидазолама и боцепривира.

В некоторых исследованиях при одновременном применении ралтегравира с дарунавиром наблюдалось незначительное снижение концентрации даруновира в плазме крови. Механизм данного явления неизвестен. Тем не менее, влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не считается клинически значимым.

**Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику ралтегравира**

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ралтегравира с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицином), учитывая, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1А1. Рифампицин снижает концентрации ралтегравира в плазме крови. Влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее, если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу ралтегравира у взрослых. Данные по одновременному применению ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют.

Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее сильные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, ГКС, зверобой продырявленный, пиоглитазон) могут применяться одновременно с ралтегравиром в рекомендованной дозе.

Одновременное применение ралтегравира с мощными ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее мощные ингибиторы УДФ-ГТ1А1 (например, индинавир и саквинавир) также могут повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, но в меньшей степени по сравнению с атазанавиром. Кроме того, тенофовир может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако механизм этого влияния неизвестен. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовир, в целом идентичен профилю пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекция дозы не требуется.

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими бивалентные ионы металлов, может снижать абсорбцию ралтегравира путем хелатирования, что приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови. Т.к. прием антацидов, содержащих алюминий или магний, через 6 часов после приема ралтегравира приводит к значительному снижению концентрации ралтегравира в плазме крови, одновременное применение ралтегравира и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендуется.

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими карбонат кальция, снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако данное взаимодействие не рассматривается как клинически значимое. Вследствие этого при одновременном применении препарата Исентресс® с антацидами, содержащими карбонат кальция, коррекция дозы не требуется.

Одновременное применение ралтегравира с другими лекарственными средствами, повышающими значения рН желудочного сока (например, омепразол или фамотидин), может повысить скорость абсорбции ралтегравира и, соответственно, концентрацию ралтегравира в плазме крови. В клиническом исследовании профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов, был сопоставим с профилем безопасности в подгруппе пациентов, не принимавших данные лекарственные средства. Коррекция дозы ралтегравира не требуется при одновременном применении с ингибиторами протонового насоса или блокаторами гистаминовых Н2-рецепторов.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, представлено в таблице 5-2.

**Таблица 5-2.** Взаимодействие ралтегравира с другими лекарственными средствами.

| **Наименование препарата** | **Влияние на концентрацию и величину экспозиции ралтегравира** | **Клинический комментарий** |
| --- | --- | --- |
| **Антиретровирусные препараты** | | |
| *Ингибиторы протеазы (ИП)* | | |
| Атазанавир/ ритонавир | AUC ↑ 41%  Cmax ↑ 24% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Типранавир/  ритонавир | AUC ↓ 24%  Cmax ↓ 18% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется.. |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)* | | |
| Эфавиренз | AUC ↓ 36%  Cmax ↓ 36% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Этравирин | AUC ↓ 10%  Cmax ↓ 11% | Коррекция дозы для ралтегравира или этравирина не требуется. |
| *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)* | | |
| Тенофовир дизопроксил | AUC ↑ 49%  Cmax ↑ 64% | Коррекция дозы для ралтегравира или тенофовира не требуется. |
| *Ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR5* | | |
| Маравирок | AUC ↓ 37%  Cmax ↓ 33% | Коррекция дозы для ралтегравира или маравирока не требуется. |
| *Препараты против ВГС – ингибиторы протеазы NS3/4A* | | |
| Боцепревир | AUC ↑ 4%  Cmax ↑ 11% | Коррекция дозы для ралтегравира или боцепревира не требуется. |
| *Антибактериальные препараты - противотуберкулезные* | | |
| Рифампицин | AUC ↓ 40%  Cmax ↓ 38% | Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в крови. Если совместное применение неизбежно, рекомендуется удвоить дозу ралтегравира. |
| *Седативные препараты* | |  |
| Мидазолам |  | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является индуктором или ингибитором CYP3А4 и что ралтегравир не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3А4. |
| *Катионные антациды* | | |
| Антациды на основе гидроксида алюминия или магния | AUC ↓ 49%  Cmax ↓ 44%  за 2 часа до ралтегравира:  AUC ↓ 51%  Cmax ↓ 51%  через 2 часа после ралтегравира: AUC ↓ 30%  Cmax ↓ 24%  за 6 часов до ралтегравира:  AUC ↓ 13%  Cmax ↓ 10%  через 6 часов после ралтегравира:  AUC ↓ 11%  Cmax ↓ 10% | Антациды на основе гидроксида алюминия или магния снижают концентрацию ралтегравира в крови. Совместное применение не рекомендуется. |
| Антациды на основе карбоната кальция | AUC ↓ 55%  Cmax ↓ 52% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Блокаторы протонного насоса или H2-блокаторы* | | |
| Омепразол | AUC ↑ 37%  Cmax ↑ 51% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| Фамотидин | AUC ↑ 44%  Cmax ↑ 60% | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |
| *Гормональные контрацептивы* | | |
| Этинилэстрадиол,  норэлгестромин |  | Коррекция дозы для ралтегравира или гормональных контрацептивов (эстроген и/или прогестеронсодержащих) не требуется. |
| *Опиоидные анальгетики* | | |
| метадон |  | Коррекция дозы для ралтегравира не требуется. |

### 5.3.8. Особые указания

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Несмотря на то, что антиретровирусная терапия с использованием ралтегравира существенно снижает вирусную нагрузку и, соответственно, снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Во время лечения ралтегравиром пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры безопасности. Также пациенты должны быть проинформированы о том, что у них все еще могут развиться инфекции или другие состояния, распространенные среди ВИЧ-инфицированных пациентов (оппортунистические инфекции). Очень важно оставаться под наблюдением врача во время терапии ралтегравиром

Ралтегравир имеет относительно низкий генетический барьер к развитию резистентности, поэтому для повышения эффективности лечения и снижения риска развития резистентности к препарату ралтегравир необходимо назначать в комбинации с двумя другими активными антиретровирусными средствами, если это возможно. Важно объяснить пациентам необходимость изучить инструкцию по применению перед началом терапии ралтегравиром и перечитывать се каждый раз при получении очередного рецепта от врача. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать врачу о появлении каких-либо необычных симптомов, а также о сохранении или ухудшении любого известного симптома.

***Синдром восстановления иммунитета***

На начальных этапах комбинированной АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться так называемый синдром восстановления иммунитета, т.е. воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, диссеминированные или очаговые микобактериальные инфекции и др.). Это может способствовать ухудшению клинического состояния и усилению имеющихся симптомов. Обычно такая реакция может наблюдаться в первые недели или месяцы после начала комбинированной терапии. Любые воспалительные симптомы должны быть оценены, и при необходимости назначено лечение.

При развитии синдрома восстановления иммунитета были описаны такие аутоиммунные расстройства, как Базедова болезнь. Тем не менее развитие таких нарушений может наблюдаться через много месяцев после начала лечения.

***Остеонекроз***

Несмотря на то, что этиология данного осложнения считается многофакторной (включая терапию ГКС, употребление алкоголя, тяжелый иммунодефицит, высокий индекс массы тела), описаны случаи развития остеонекроза, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и/или при длительном приеме комбинированной АРВТ. Пациентам, у которых появились такие симптомы, как боль в суставах, скованность или ограничение подвижности, нужна срочная консультация специалиста.

***Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности***

Получены данные о тяжелых (потенциально жизнеугрожающих) и фатальных нежелательных реакциях со стороны кожи у пациентов, принимавших ралтегравир в составе комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, ассоциирующимися с этими нежелательными реакциями, такими как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Также сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые проявлялись в виде сыпи генерализованного характера, и иногда органной дисфункции, включая печеночную недостаточность. Следует немедленно прекратить применение ралтегравира и других препаратов, предположительно способных вызвать такие реакции, если появились признаки или симптомы тяжелых реакций со стороны кожи или реакции гиперчувствительности (включая тяжелую кожную сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее недомогание, слабость, боли в мышцах или суставах, появление волдырей на коже, повреждения в ротовой полости, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек, но не ограничиваясь только ими). В этих случаях необходимо мониторировать клинический статус, включая активность печеночных аминотрансфераз, и начать соответствующую терапию. Несвоевременное прекращение терапии ралтегравиром или другими лекарственными средствами, ассоциирующимися с этими нежелательными реакциями, после появления тяжелой сыпи может привести к жизнеугрожающим реакциям.

***Миопатия и рабдомиолиз***

Сообщалось о развитии миопатии и рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с миопатией и рабдомиолизом в анамнезе или с какими-либо факторами, предрасполагающими к их развитию, в частности, при сопутствующей терапии препаратами, способными вызвать эти нежелательные реакции.

***Нарушение функции печени***

Безопасность и эффективность ралтегравира у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени не установлена. Следует соблюдать осторожность при назначении ралтегравира пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

У пациентов с существующей дисфункцией печени, включая хронический гепатит, повышается частота нарушений функции печени на фоне комбинированной АРВТ, и они подлежат мониторингу в соответствии со стандартной практикой. При появлении у таких пациентов признаков ухудшения заболевания печени должен быть рассмотрен вопрос о прерывании или прекращении лечения.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, также получающие комбинированную АРВТ, входят в группу риска развития тяжелых и потенциально фатальных нежелательных явлений со стороны печени.

***Кожная сыпь***

У пациентов, ранее получавших АРВТ, при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, применяющих препараты по отдельности.

***Депрессия***

Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении ралтегравира пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

***Одновременное применение с другими лекарственными средствами***

*Антациды*

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими алюминий или магний, приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови.

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется.

*Рифампицин*

Следует соблюдать осторожность при назначении ралтегравира одновременно с мощными индукторами УДФ-ГT1A1, такими как рифампицин, вследствие вызываемого ими снижения плазменной концентрации ралтегравира. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и ралтегравиром доза ралтегравира должна быть увеличена в 2 раза у взрослых пациентов. Нет данных для корректировки доз препаратов при одновременном применении ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет.

***Лактоза***

В составе таблеток содержится лактоза. Поэтому, пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и мальабсорбцей глюкозы-галактозы не следует принимать таблетки.

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

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития головокружения, слабости, сонливости и нечеткости зрения на фоне лечения ралтегравиром, нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

## Список литературы

1. Truvada. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Электронный документ [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information\_en.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Исентресс® http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7b6b7251-ce5e-4ec6-bae8-66d89cc76837&t=
3. Isentress, I Annex. Summary of product characteristics. Электронный документ [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information\_en.pdf], дата обращения 08.08.2022 г.
4. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Электронный ресурс [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1], дата обращения 10.08.2022 г.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности ралтегравира, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Ралтегравир является ингибитором интегразы ВИЧ-1, фермента кодируемым вирусным геномом и необходимым для репликации. Подавление активности интегразы предотвращает ковалентное введение, или интеграцию, линейной ДНК ВИЧ-1 в геном клетки-хозяина, что препятствует формированию провируса ВИЧ-1. Таким образом, ралтегравир оказывает влияние непосредственно на жизненный цикл вируса, подавляя процесс его репликации. Согласно рекомендациям ВОЗ и американским и европейским протоколам лечения ВИЧ, ралтегравир входит в состав основных рекомендуемых схем ВААРТ и применяется совместно с НИОТ. Согласно рекомендациям ВОЗ, ралтегравир является единственным ИИ, использование которого разрешено у новорожденных. Минздрав России одобряет применение ралтегравира у беременных женщин для предотвращения передачи ВИЧ ребенку.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность ралтегравира. У ралтегравира не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности. NOAEL для мужской и женской общей и репродуктивной токсичности, а также токсичности для эмбрионального развития составляет 600 мг/кг/день. Однако, дальнейшее введение высоких концентраций ралтегравира беременным самкам приводило к повышенной частоте появления избыточных ребер у потомства. В настоящий момент ралтегравир зарегистрирован для лечения ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию. Эффективность и безопасность препарата по данным показаниям была установлена в ряде клинических исследований на более 2067 пациентах.

Доказательства эффективности ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее получавших АРТ, основаны на анализе данных за 96 недель двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколы 018 и 019). Эффективность ралтегравира у взрослых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, была основана на анализе данных за 240 недель рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем (STARTMRK, протокол 021). В исследования были включены пациенты с ко-инфекцией ВГВ и/или ВГС. В большинстве исследований, участники принимали 800 мг ралтегравира (таблетки, 400 мг, 2 раза в сутки), и только в исследовании ONCEMARK использовался реформулированный препарат ралтегравира 1200 мг (2 таблетки по 600 мг раз в сутки) для сравнения его эффективности с общепринятой схемой. Продолжительность лечения в каждом исследовании была фиксированная и не зависела от уровня РНК ВИЧ-1 у пациентов (без алгоритма модификации в зависимости от ответа).

Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как концентрация РНК ВИЧ-1 ниже предела количественного определения через 48 недель после завершения терапии, являлся первичной конечной точкой в исследованиях и определял успешность проведенной терапии.

На основании результатов исследований разработаны схемы комбинированной терапии ВИЧ-1, включающие ралтегравир. Эффективность предложенных схем в зависимости от предшествующей терапии, колеблется от 60 % (ранее леченные пациенты с устойчивостью вирусного изолята к препаратам АРТ трех классов) до 91.6% (наивные пациенты). Для пациентов с сопутствующими инфекциями ВГВ и/или ВГС эффективность терапии была сравнимой с таковой у пациентов без ко-инфекции. В ряде исследований проводилась оценка эффективности через 96 недель после завершения терапии. Процент пациентов, ранее получавших АРТ, с РНК ВИЧ-1<50 копий/мл в группе ралтегравира+ОФТ составил 57% (в сравнении с 30% для группы ОФТ), а процент наивных пациентов с РНК ВИЧ-1<40 копий/мл – 80,1%.

Наиболее частые нежелательные реакции (HР), которые были зарегистрированы в ходе КИ, соответствовали известному профилю безопасности эмтрицитабина и тенофовира без повышения частоты или тяжести ожидаемых НР [1]. НР, связанные с приемом только ралтегравира, включали головную боль, артериальную гипертензию, миалгию и боль в животе. При совместном приеме ралтегравира с другими АРТ, у участников наблюдались диарея и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частыми серьезными лекарственными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь, встречавшиеся у менее 1% пациентов. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. Наблюдалось повышение частоты отклонений в лабораторных показателях, в частности индикаторов функции печени, у пациентов с ко-инфекцией ВГВ или ВГС. В постмаркетинговых исследованиях случались сообщения о развитии рабдомиолиза, как серьезного нежелательного явления, при приеме ралтегравира (таблетки 400 мг, 2 раза в день).

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата ралтегравира (препарат Исентресс®) 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.

Р-РАЛТЕГРАВИР (внутреннее название – DT-RLT) – воспроизведенный препарат ралтегравира, разработанный АО «Р-Фарм», Россия (дочерним подразделением ГК «Р-Фарм» - ООО «Технология лекарств»). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (400 мг) референтному препарату Исентресс® (владелец РУ - Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Препарат DT-RLT (ранее – TL-RLT-t-01) первоначально был разработан для размещения производства на площадке Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия. С использованием ГЛФ, произведенной на данной площадке было проведено клиническое исследование биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RLT-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, у здоровых добровольцев». Далее было осуществлено размещение производства на площадке АО «Р-Фарм», Россия (г. Ярославль). Кроме того, по результатам предварительного статистического анализа, определено, что коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) для основных фармакокинетических показателей (Cmax и AUC(0-t)) референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) значительно выше (CVintra = 101,59% по Cmax и CVintra = 77,25% по AUC(0-t)), чем значения CVintra,указанные для этих показателей в одном из литературных источников (CVintra = 43% по Cmax и CVintra = 36% по AUC(0-t))) и использовавшиеся для расчета размера выборки в исследовании биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01. Также, после проведения исследования биоэквивалентности по протоколу № TL-RLT-t-01 было выявлено различие в физико-химической форме ралтегравира калия в составе исследуемого препарата TL-RLT-t и референтного препарата Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды): в составе исследуемого препарата присутствовала аморфная форма ралтегравира калия, в то время как в составе референтного препарата – кристаллическая, что по всей вероятности, послужило причиной того, что в данном исследовании биоэквивалентность препаратов не подтвердилась. В связи с указанными недочетами, готовая лекарственная форма была доработана, с использованием АФС кристаллической формы, в результате чего разработан лекарственный препарат DT-RLT, с которым запланировано проведение настоящего исследования биоэквивалентности (исследуемый препарат произведен на площадке АО «Р-Фарм», Россия).

DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, при проведении теста сравнительной кинетики растворения подтвердил свое соответствие референтному препарату Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, соответственно, в 4-х средах. Следовательно, данный препарат (DT-RLT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг) может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.