|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-BCT |
| **МНН:** | биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин |
| **Торговое название** | нет |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение ВИЧ-1-инфекции |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ051125282 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ август 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | хх ххх 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc174025400)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 3](#_Toc174025401)

[СПИСОК РИСУНКОВ 4](#_Toc174025402)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc174025403)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc174025404)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc174025405)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc174025406)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc174025407)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc174025408)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc174025409)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc174025410)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc174025411)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc174025412)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc174025413)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc174025414)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 15](#_Toc174025415)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc174025416)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc174025417)

[1.8. Список литературы 18](#_Toc174025418)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20](#_Toc174025419)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 20](#_Toc174025420)

[2.1.1. Химическая формула 20](#_Toc174025421)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc174025422)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc174025423)

[2.2. Лекарственная форма 21](#_Toc174025424)

[2.2.1. Название лекарственной формы 21](#_Toc174025425)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 21](#_Toc174025426)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 21](#_Toc174025427)

[2.2.4. Форма выпуска 23](#_Toc174025428)

[2.3. Правила хранения и обращения 24](#_Toc174025429)

[2.3.1. Условия хранения 24](#_Toc174025430)

[2.3.2. Срок годности 24](#_Toc174025431)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc174025432)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 24](#_Toc174025433)

[Введение и резюме 24](#_Toc174025434)

[3.1. Доклиническая фармакология 24](#_Toc174025435)

[3.1.1. Механизм действия 24](#_Toc174025436)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 25](#_Toc174025437)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 29](#_Toc174025438)

[3.1.4. Программа фармакологической безопасности 29](#_Toc174025439)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc174025440)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 30](#_Toc174025441)

[3.2.1. Методика анализа 31](#_Toc174025442)

[3.2.2. Всасывание 31](#_Toc174025443)

[3.2.3. Распределение 33](#_Toc174025444)

[3.2.4. Метаболизм 34](#_Toc174025445)

[3.2.5. Экскреция 35](#_Toc174025446)

[3.3. Токсикологические исследования 36](#_Toc174025447)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 36](#_Toc174025448)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 36](#_Toc174025449)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc174025450)

[3.3.4. Канцерогенность 39](#_Toc174025451)

[3.3.5. Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность 40](#_Toc174025452)

[3.3.6. Исследование токсичности на неполовозрелых животных 43](#_Toc174025453)

[3.3.7. Местная переносимость 43](#_Toc174025454)

[3.3.8. Иммунотоксичность 44](#_Toc174025455)

[3.3.9. Антигенность 44](#_Toc174025456)

[3.3.10. . Примеси 45](#_Toc174025457)

[3.3.11. Фототоксичность 45](#_Toc174025458)

[3.3.12. Другие исследования токсичности 45](#_Toc174025459)

[3.4. Обсуждение доклинических данных 46](#_Toc174025460)

[Список литературы 23](#_Toc174025461)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 25](#_Toc174025462)

[Введение и резюме 25](#_Toc174025463)

[4.1. Фармакокинетика у человека 26](#_Toc174025464)

[4.2. Фармакодинамика у человека 33](#_Toc174025465)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 39](#_Toc174025466)

[4.3. Безопасность и эффективность 40](#_Toc174025467)

[4.3.1. Клиническая эффективность 40](#_Toc174025468)

[4.3.2. Клиническая безопасность 46](#_Toc174025469)

[4.3.2.1. Нежелательные явления 46](#_Toc174025470)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 49](#_Toc174025471)

[Список литературы 49](#_Toc174025472)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 51](#_Toc174025473)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 51](#_Toc174025474)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 53](#_Toc174025475)

[5.3. Инструкции для исследователя 54](#_Toc174025476)

[5.3.1. Показания к применению 54](#_Toc174025477)

[5.3.2. Противопоказания 55](#_Toc174025478)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 56](#_Toc174025479)

[5.3.4. Способ применения и дозы 57](#_Toc174025480)

[5.3.5. Побочное действие 58](#_Toc174025481)

[5.3.6. Передозировка 58](#_Toc174025482)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 58](#_Toc174025483)

[5.3.8. Особые указания 66](#_Toc174025484)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 70](#_Toc174025485)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 3‑1. Фармакокинетические параметры после однократного внутривенного или перорального введения GS-9883 самцам яванских обезьян. 32](#_Toc174026279)

[Таблица 3‑2. Связывание GS-9883 с белками в плазме разных видов. 33](#_Toc174026280)

[Таблица 3‑3. Токсикокинетические параметры для биктагревира (GS-9883) в плазме крыс, день 1, 90 и 181. 37](#_Toc174026281)

[Таблица 3‑4. Относительная экспозиция в исследованиях токсичности и канцерогенности при повторном введении. 39](#_Toc174026282)

[Таблица 3‑5. Токсикокинетические параметры для GS-9883 в плазме беременных крыс DG7 и DG17. 41](#_Toc174026283)

[Таблица 3‑6. Токсикокинетические параметры для GS-9883 в плазме беременных кроликов DG7 и DG19. 42](#_Toc174026284)

[Таблица 3‑7. Относительная экспозиция в опорных исследованиях репродуктивной токсичности биктагревира. 42](#_Toc174026285)

[Таблица 4‑1. Представленные фармакокинетические исследования. 26](#_Toc174026286)

[Таблица 4‑2. Экспозиция биктегравира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и тенофовира у детей, подростков и взрослых. 32](#_Toc174026287)

[Таблица 4‑3. Ингибирующая активность в анализах переноса цепи интегразы ВИЧ-1 и 3'-концевого процессинга. 33](#_Toc174026288)

[Таблица 4‑4. Противовирусная активность BIC в линиях Т-клеток. 34](#_Toc174026289)

[Таблица 4‑5. Противовирусная активность BIC в первичных клетках. 35](#_Toc174026290)

[Таблица 4‑6. Мутации, обуславливающие резистентность, по классам антиретровирусных препаратов для схемы B/F/TAF. 36](#_Toc174026291)

[Таблица 4‑7. Мутации в исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490. 37](#_Toc174026292)

[Таблица 4‑8. Интегрированное резюме: Генотипическая резистентность ВИЧ-1 до 48-й недели для исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490. 38](#_Toc174026293)

[Таблица 4‑9. Данные исследования влияния ингибиторы протонной помпы на степень абсорбции BIC. 40](#_Toc174026294)

[Таблица 4‑10. Объединенные вирусологические результаты исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 на 48-йa и 144-йb.неделях. 41](#_Toc174026295)

[Таблица 4‑11. Вирусологические результаты исследований GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878 на 48-й неделеa. 44](#_Toc174026296)

[Таблица 4‑12. Сводные данные по нежелаьельным реакциям на фоне приема Биктарви®. 46](#_Toc174026297)

[Таблица 5‑1. Сводные данные по нежелаьельным реакциям на фоне приема Биктарви®. 58](#_Toc174026298)

[Таблица 5‑2. Взаимодействие между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами. 62](#_Toc174026299)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 2‑1. Структурная формула биктегравира 20](#_Toc174025306)

[Рисунок 2‑2. Структурная формула тенофовира алефеномида 20](#_Toc174025307)

[Рисунок 2‑3. Структурная формула эмтрицитабина 20](#_Toc174025308)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

К версии № 1.0 от ХХ августа 2024 г. Брошюры исследователя по препарату PT-BCT (МНН: биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Биктарви® (МНН: биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (производитель: Гилеад Сайенсиз Айелэнд Юси, Ирландия или Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия; владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания).

**Заявляемые показания:**

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

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 по науке и исследованиям  Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ABC | Абакавир |
| α1-AGP | α1-кислый гликопротеин |
| ATV | Атазанавир |
| AUC | Площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме крови - время» |
| AZT | Азидотимидин |
| BCOP | Анализ прозрачности / непрозрачности бычьей роговицы |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы |
| BCS | Система биофармацевтической классификации |
| BDC | Канюлированный желчный проток |
| BIC/B | Биктагревир |
| CD4 | Рецептор |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CL | Клиренс |
| COBI | Кобицистат |
| CPMP | Committee for Proprietary Medicinal Products |
| CYP | Цитохром P450 |
| DNA/ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| DP | Дифосфат |
| DRV | Дарунавир |
| EACS | European AIDS Clinical Society |
| EVG | Элвитегравир |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| FAS | Полная анализируемая совокупность |
| FDA | Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств |
| FDC | Комбинация фиксированных доз |
| FTC/F | Эмтрицитабин |
| GCP | Надлежащая клиническая практика |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| GT | Генотип |
| HIV/ВИЧ | Human Immunodeficiency Virus Infection |
| HRV | Человеческий риновирус |
| HSA | Человеческийсывороточный альбумин |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| INSTI/ИПЦИ | Ингибитор переноса цепи интегразы |
| LDV | Ледипасвир |
| LLNA | Оценка локальных лимфатических узлов |
| LNC | Пролиферативная реакция клеток лимфатических узлов |
| MDZ | Мидазолам |
| MF | Матричный фактор |
| NOAEL | Максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека |
| NOEL | Доза, не вызывающая наблюдаемых эффектов |
| PD/ ФД | Фармакодинамика |
| PK/ ФК | Фармакокинетика |
| RAL | Ралтегравир |
| RAP | Популяция анализа резистентности |
| RBC | Эритроцит |
| RIF | Рифампин |
| RSV | Респираторно-синцитиальный вирус |
| TAF | Тенофовира алафенамида фумарат |
| TFV | Тенофовир |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АРТ/АРВТ | Антиретровирусная терапия |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| БАД | Биологически активная добавка |
| ВААРТ | Высокоактивная антиретровирусная терапия |
| ВГВ | Вирус гепатита В |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВГС | Вирус гепатита С |
| ВИЧ | Вирус имунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЕС | Евросоюз |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИОТ | ингибитор обратной транскриптазы |
| ИПЦИ | Ингибитор переноса цепи интегразы |
| КИ | Клиническое исследование |
| КК | Клиренс креатинина |
| МЗ | Министерство здравоохранения |
| МКПК | Мононуклеарные клетки периферической крови |
| МПКТ | Минеральная плотность костной ткани |
| НИОТ | Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы |
| ННИОТ | Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы |
| НтИОТ | Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы |
| НЯ | Нежелательноя явление |
| ПЦР | Полимераазная цепнаая реакция |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РФ | Российская Федерация |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунодефицита |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральной нервная система |
| ЭКГ | Эктрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от ХХ-авг-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (англ. Human Immunodeficiency Virus Infection — HIV-infection).  ВИЧ-инфекция 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. Антиретровирусная терапия (АРТ) в настоящее время является основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией. Цель АРТ — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, предотвращение развития СПИДа. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2021 года насчитывалось 38,4 миллиона (33,9–43,8 миллиона) человек, живущих с ВИЧ, две трети из которых (25,6 миллиона) проживали в Африканском регионе. В 2021 году 650 000 (510 000–860 000) человек умерли от причин, связанных с ВИЧ и 1,5 миллиона (1,1–2,0 миллиона) человек заразились ВИЧ. 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. 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.

Высокоактивная антиретровирусная терапия – это современный метод терапии ВИЧ-инфекции. Она подразумевает прием 3-4 препаратов, действие которых направлено на подавление вируса иммунодефицита.  ВААРТ оказывает глубокое воздействие на устранение иммунодефицитов, связанных с хронической ВИЧ-инфекцией, и у пациентов, получивших ВААРТ на ранних стадиях, ожидаемая продолжительность жизни приближается к таковой у пациентов без ВИЧ-1-инфекции [1]. Комбинированная терапия может значительно снизить вероятность передачи вируса [2].

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин является примером комбинированного препарата, который можно принимать в качестве комплексной схемы лечения вируса иммунодефицита человека [3].

Биктегравир представляет собой ингибитор переноса цепи интегразы (ИПЦИ), который связывается с активным участком интегразы и блокирует стадию переноса цепи в процессе интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), являющуюся необходимой для цикла репликации ВИЧ. Биктегравир обладает активностью против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Тенофовира алафенамид представляет собой нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НтИОТ) и фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Тенофовира алафенамид проникает в клетки, и благодаря повышенной стабильности в плазме и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А тенофовира алафенамид более эффективен, чем тенофовира дизопроксил, в нагрузке тенофовираом мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и макрофаги. Внутри клеток тенофовира далее фосфорилируется с образованием фармакологически активного метаболита — тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраивания в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Тенофовира обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Эмтрицитабин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) и аналогом 2'-дезоксицитидина. Эмтрицитабин фосфорилируется клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата. Эмтрицитабина трифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраиванияя в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Эмтрицитабин обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ [4].

Для изучения биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства данного комбинированного препарата.

Были проведены исследования эффективности биктегравира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитах/макрофагах и CD4+ Т-лимфоцитах.

Противовирусную активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, клеточной линии MAGI CCR5 и МКПК.

Противовирусную активность тенофовира алафенамида в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 подтипа В оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитах/макрофагах и CD4+ Т-лимфоцитах.

Эффективность и безопасность Биктарви у ВИЧ-1-инфицированных, ранее не получавших лечения взрослых основаны на 48-недельных и 144-недельных данных двух двойных слепых рандомизированных контролируемых по активному препарату исследований, GS-US-380-1489 (n = 629) и GS-US-380-1490 (n = 645). Кроме того, доступны дополнительные данные об эффективности и безопасности для взрослых пациентов, получавших Биктарви по открытой схеме в течение дополнительных 96 недель после 144-й недели в необязательной дополнительной фазе этих исследований (n = 1025).

Эффективность и безопасность Биктарви у взрослых с вирусологической супрессией ВИЧ-1 основаны на 48-недельных данных рандомизированного двойного слепого контролируемого по активному препарату исследования GS-US-380-1844 (n = 563); и открытого рандомизированного контролируемого по активному препарату исследования, GS-US-380-1878 (n = 577) [4].

Клиническая разработка включала биофармацевтические исследования, исследования биологического сравнения, исследования фармакокинетики и первоначальной переносимости у здоровых добровольцев и пациентов, исследования внутренних факторов фармакокинетики, на основании результатов которых были утверждены показания для медицинского применения биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин.

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований фазы II и III с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

В феврале 2018 года [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) был одобрен для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов в США, затем и в Европейском Союзе в июне 2018 года. [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) получил широкое признание у международного медицинского сообщества и с 2020 года одобрен в России для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых.

Позднее показания для применения лекарственного препарата [Биктарви](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy)®были расширены - он стал доступен для лечения ВИЧ-1 инфекции не только у взрослых, но и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, [эмтрицитабину](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2247) или [тенофовиру](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2122). МЗ Российской Федерации официально обновило инструкцию по медицинскому применению препарата [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy)  19 мая 2021 г.

PT-BCT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг - воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Биктарви® (МНН: биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (производитель: Гилеад Сайенсиз Айелэнд Юси, Ирландия или Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия; владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки.

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин один из самых современных препаратов с инновационным режимом лечения. Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-1 инфекции, повысить её доступность, а также повысить приверженность терапии за счет ее простоты и удобства: небольшую таблетку следует принимать всего один раз в день, независимо от графика приема пищи и режима сна.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

Биктегравир

(1S,11R,13R)-5-гидрокси-3,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-12-оксо-2,9диазотетрацикло [11.2.1.0~2,11~.0~4,9~] гексадека-4,7-диен-7-карбоксамид

Тенофовира алафенамид

изопропил (2S)-2-[[[(1R)-2-(6-аминопурин-9-ил)-1-метил этокси]метилфеноксифосфорил] амино]пропаноат

Эмтрицитабин

2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин-4-амино-5-фтор-1-[(2R,5 S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-1,2-дигидропиримидин-2-он

## Международное непатентованное название

биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин

## Торговое название

Торговое наименование – нет

Внутреннее название продукта - PT-BCT

Внутренний код продукта - J051154.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество - биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин

## Фармакологическая группа

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство для системного применения; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции в комбинациях.

## Код по АТХ

J05AR20

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (англ. Human Immunodeficiency Virus Infection — HIV-infection). ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Клинические проявления СПИДа, приводящие к гибели инфицированного человека, — оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы [5].

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграза, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp120), образующие оболочки вируса. Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия - ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке.

Вирус проникает в клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, микроглия) путём связывания его гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами. В клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК (обратная транскрипция), которая в ядре клетки-хозяина встраивается в ДНК при помощи вирусного фермента интегразы. Образуемые в клетке белки ВИЧ подвергаются воздействию фермента протеазы, который делает их функционально способными. После сборки вирионы покидают клетку. Таким образом, клетка-хозяин превращается в "машину" для производства новых вирионов (ВИЧ обладает очень высокой репликативной активностью). Поражение Т-лимфоцитов хелперов (CD4) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ее функциональной несостоятельности, постепенному истощению и, как результат, прогрессирующему иммунодефициту. Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц ("вирусная нагрузка" ВН) определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток. Имеется чёткая связь между темпом снижения количества CD4 и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациента. В результате нарушения функции Т-лимфоцитов хелперов происходит спонтанная активация В-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции неспецифических иммуноглобулинов и нарастанию концентрацию циркулирующих иммунных комплексов. Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, онкологические, гематологические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. Характерным проявлением ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии. Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики [6].

В настоящее время ВИЧ-инфекция (инфекция, вызываемая ВИЧ 1-го типа — ВИЧ-1) стала повсеместно распространенным (убиквитарным) заболеванием. Ее можно обнаружить везде, где обитает хозяин и источник ВИЧ — человек. ВИЧ-инфекция может быть неравномерно распространена в отдельных странах и областях; она встречается в городах чаще, чем в сельской местности; у людей молодого и среднего возраста — чаще, чем у пожилых; она обнаруживается с разной частотой у лиц разного пола в разных регионах. Однако все эти различия имеют временной и локальный характер: заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией на разных территориях и в разных группах населения постоянно изменяются. К концу 2017 г. с начала эпидемии ВИЧ-инфекцией заразились более 77 млн человек во всем мире (оценочный диапазон 60–100 млн) и более 35 млн человек (25–50 млн) умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ/СПИДом. По данным ЮНЭЙДС, общее количество людей, живущих с ВИЧ/СПИДом в странах мира на конец 2017 г., составило 36,9 млн (31,1–43,9 млн). Среди взрослых больных (35,1 млн) большинство приходилось на женщин (18,2 млн). Заражение ВИЧ-инфекцией и смертность от заболевания столь значительного количества людей во всем мире сделали пандемию ВИЧ-инфекции самой разрушительной в истории человечества. Пораженность ВИЧ-инфекцией среди уязвимых групп населения значительно превышает общепопуляционную.

СПИД продолжает оставаться одной из главных причин преждевременной смерти во всем мире, прежде всего среди молодых людей. В 2017 г. 940 тыс. человек в мире умерли от заболеваний, связанных со СПИДом, что является минимальным показателем в XXI в. Это обусловлено тем, что все больше людей получают доступ к АРТ, а также снижается количество новых заражений ВИЧ-инфекцией.

Своевременное выявление лабораторных маркеров, верифицирующих заражение ВИЧ, имеет огромное значение в скрининге донорской крови, установлении факта заражения конкретного лица, мониторинге прогрессирования заболевания у больного ВИЧ-инфекцией, для контроля назначения и эффективности антиретровирусной терапии (АРТ). Существующий в настоящее время арсенал методов, позволяющих установить лабораторный диагноз «ВИЧ-инфекция», весьма обширен и позволяет решить все перечисленные задачи. Эти методы могут быть классифицированы следующим образом:

1) тесты для выявления антител к ВИЧ;

2) тесты для выявления антигенов ВИЧ;

3) тесты для выявления и мониторинга количества вирусных нуклеиновых кислот.

Количество смертей вследствие СПИДа снизилось на 51% по сравнению с 2004 г. В результате принятых мер к 2017 г. трое из четырех живущих с ВИЧ человек (75%) знали свой статус; четверо из знающих свой статус пяти человек (79%) получали АРТ, и у 81% пациентов, получающих АРТ, была подавлена ВН.

В настоящее время в Российской Федерации растет распространенность инфекции, вызываемой ВИЧ. За последние 10 лет было выявлено 66,6% всех случаев ВИЧ-инфекции среди россиян. Резкое ухудшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в России произошло после проникновения вируса в популяцию потребителей наркотиков в 1996 г. По оценкам ЮНАЙДС и ВОЗ, в 2017 г. Российская Федерация входила в число 25 стран мира, имеющих наиболее высокую заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди населения в возрасте 15–49 лет на 1000 населения.

Предупреждение распространения ВИЧ-инфекции продолжает оставаться одной из важнейших задач, что закреплено в «Государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации от 20.10.2016 № 2203-р [7].

### Существующие варианты терапии

Для лечения ВИЧ-инфекции используют специфические противовирусные химиопрепараты. Однако все антиретровирусные препараты оказывают временный терапевтический эффект. В результате мутаций у вируса иммунодефицита часто возникает устойчивость к противовирусным препаратам.

По механизму действия выделяют следующие группы препаратов: ингибиторы проникновения, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы протеазы. В 1986 году прошло первое клиническое испытание препарата азидотимидина (azidothymidine, AZT), в настоящее время известного как зидовудин. Это вещество подавляло процесс обратной транскрипции вирусной РНК и стало первым препаратом, успешно применяющимся в терапии ВИЧ. Однако вскоре выяснилось, что прием исключительно AZT достаточно быстро приводит к лекарственной устойчивости. В настоящее время зидовудин применяется как один из компонентов ВААРТ [8].

В начале 90-х годов появились еще несколько препаратов, относящиеся группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ)- диданозин (ddI), зальцитабин (ddC), ставудин (d4T), ламивудин (3ТС). Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) активны в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса. Главным прорывом стало появление во второй половине 90-х годов антиретровирусных препаратов других групп, в частности ингибиторов протеазы (ИП) . Ингибиторы протеазы характеризуются высокой антиретровирусной активностью против ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В последующие годы были введены в клиническую практику новые группы антиретровирусных препаратов: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния (ИС) [9,10].

В 1996 году на очередной международной конференции по ВИЧ и СПИДу был представлен доклад о результатах терапии тремя разнонаправленными антиретровирусными препаратами, что позволило добиться длительного и уверенного снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Так появилась высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), которая используется в настоящее время для лечения ВИЧ-инфицированных больных.

ВААРТ представляет комбинацию трех и более антиретровирусных препаратов с различными механизмами действия (точками приложения). Этот термин относится к любой схеме антиретровирусной терапии (АРВТ), которая способна подавить репликацию ВИЧ до неопределяемых в полимеразной цепной реакции уровней и поддерживать такое состояние в течение многих месяцев и лет у значительного числа больных. Достаточно быстро выяснилось, что ВААРТ подавляет вирус, но не может полностью вывести его из организма, а отмена препаратов снова приводит к увеличению вирусной нагрузки. Поэтому препараты ВААРТ назначаются пожизненно [11].

Своевременное применение препаратов, подавляющих размножение ВИЧ, в схемах высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в сочетании с профилактикой и лечением вторичных заболеваний позволяет восстановить иммунную систему, предупредить развитие оппортунистических заболеваний (или привести к их исчезновению, если они уже появились), сохранить трудоспособность и улучшить качество жизни людей, зараженных ВИЧ [12].

За более чем 25-летнюю историю развития антиретровирусной терапии акцент в целях лечения сместился. Ранее основным приоритетом в лечении ВИЧ-инфекции было достижение эффективности, в том числе в ущерб безопасности и удобству режима терапии [8]. С 1987 года к 2013 году постепенно расширялись требования к антиретровирусным препаратам, добавлялись: приемлемая стоимость, далее – хорошая переносимость и удобство приема, далее – хорошая долгосрочная переносимость, удобство приема и высокий барьер к резистентности [13].

По данным многочисленных клинических исследований большое количество различных режимов антиретровирусной терапии проявляют сопоставимо высокую эффективность – от 70% и выше [8]. Во всех случаях терапия должна быть комбинированной и соответствовать разработанным строгим схемам, что позволяет предотвратить развитие резистентности [13]. Одной из наиболее существенных проблем в комбинированной терапии является приверженность пациентов лечению, то есть насколько правильно пациент следует рекомендациям врача по применению схем лечения. Большинство комбинаций лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции близки по эффективности. Однако, чем меньше таблеток получает пациент, чем меньше кратность приема препаратов и зависимость от приема пищи или жидкости, чем лучше пациент выполнит назначенную врачом схему лечения, тем лучше будет эффект. Пропуск приема дозы препаратов может обусловить развитие устойчивости вируса к лекарственным препаратам. В этом случае терапия будет неэффективной, и врач будет вынужден заменить один или даже все антиретровирусные препараты, составляющие данную схему [14].

### Вводная информация по исследуемой терапии

В 2018 году FDA одобрило схему лечения ВИЧ-инфекции у взрослых с использованием одной таблетки - Биктарви®. Режим содержит биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид (TAF) и является самым маленьким режимом по количеству действующего вещества (50 мг биктегравира, 200 мг эмтрицитабина и 25 мг TAF). Биктарви®— это полный курс лечения ВИЧ, который сочетает в себе 3 лекарства в одной таблетке на основе ингибитора переноса цепи интегразы (INSTI).

Для оценки эффективности и безопасности препарата было проведено исследование BICSTaR. В исследование было включено 1135 пациентов в Европе, Канаде и Израиле. Результаты исследования после 12 месяцев лечения пациентов Биктарви® были представлены компанией Gilead на 18-й Европейской конференции по СПИДу (EACS 2021). После 12 месяцев лечения Биктарви® помог достичь и удержать подавленную вирусную нагрузку у 97% (149/157) взрослых, до этого не принимавших АРВ-терапию, и у 96% (771/800) пациентов, уже проходивших ранее лечение от ВИЧ. В число участников также входили люди в возрасте 50 лет и старше и пациенты с числом клеток CD4 менее 200.

Участники обеих групп имели высокую приверженность к Биктарви® (91%). Препарат в целом хорошо переносился пациентами. 148 опрошенных имели нежелательные побочные явления и 2 человека — серьезные побочные эффекты. Чаще всего встречались: увеличение веса (3%), тошнота (1%), депрессия (1%), головная боль (1%), утомляемость (1%), диарея (1%) и нарушение сна (1%).

В препарат включён "новый" тенофовира (TAF), который содержит в 12 раз меньше тенофовира, чем "старый" (TDF), но при этом обладает схожей эффективностью. Тем не менее, после назначения Биктарви® врачам рекомендуют контролировать функцию почек пациентов. Препарат предназначен для ежедневного приема. Биктарви® рекомендован пациентам, которые только начинают лечение от ВИЧ, и тем, кто планирует заменить терапию после достижения вирусологической супрессии. Биктарви® был одобрен для лечения ВИЧ у детей с массой тела от 14 до 25 кг.  С осторожностью следуют применять пациентам с коинфекцией гепатита B, поскольку в случае отмены Биктарви® возможны осложнения, для избежания которых, врачам стоит внимательно следить за функцией печени у людей с коинфекцией в течение нескольких месяцев после отмены. Эффективность и безопасность Биктарви® подтверждена данными четырёх исследований, в которых участвовали 2,4 тысячи человек – это пациенты, которые ранее принимали АРВ-препараты или начали приём впервые. Препарат показал свою эффективность во всех испытаниях. По итогам 48-недельного исследования не было зафиксировано ни одного факта лекарственной устойчивости вируса. Ни один участник не прекратил принимать схему из-за тяжёлых побочных эффектов.

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин имеет большой опыт клинического применения и может удовлетворить особые потребности в лечении различных групп людей, включая мужчин и женщин, стареющих с ВИЧ, и тех, кто имеет несколько сопутствующих заболеваний. Благодаря высокой эффективности и безопасности, биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении ВИЧ-1 инфекции.

PT-BCT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг - воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Биктарви® (МНН: биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (производитель: Гилеад Сайенсиз Айелэнд Юси, Ирландия или Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия; владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-BCT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг - воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Биктарви®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-1 инфекции и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

## Список литературы

1. Rachel Presti, Giuseppe Pantaleo, 92 - The Immunopathogenesis of HIV-1 Infection, Infectious Diseases (Fourth Edition), Elsevier, 2017, Pages 837-845.e3, ISBN 9780702062858, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00092-7>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858000927>)
2. https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines [FDA-Approved HIV Medicines | NIH](https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines).
3. https:// dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=664cb8f0-1f65-441b-b0d9ba3d798be309&\_gl=1\*14046qa\*\_ga\*MTE3ODg5NjI3NS4xNjg0OTI5NDg0\*\_ga\_7147EPK006\*MTY5ODg3MjE1NS4xLjEuMTY5ODg3MjMzNy4wLjAuMA..\*\_ga\_P1FPTH9PL4\*MTY5ODg3MjE1NS4xLjEuMTY5ODg3MjMzNy4wLjAuMA.. (nih.gov).
4. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf>
5. Мазус АИ, Каминский ГД, Зимина ВН и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ–инфекции взрослых. М.; 2013.
6. Клинические рекомендации "ВИЧ-инфекция у взрослых" (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2020 г.) Разработчик клинической рекомендации: - Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции - Национальная вирусологическая ассоциация).
7. Национальное руководство ВИЧ-инфекция и СПИД под редакцией академика РАН В.В. Покровского, Москва «ГЕОСТАР-Медиа», 2020.
8. Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. Ann Intern Med 1998; 128: 1057–78.
9. Конечная, Д. И. Современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции / Д. И. Конечная, А. А. Костенков. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 18 (256). — С. 152-155. https://moluch.ru/archive/256/58745/.
10. Всемирная организация здравоохранения. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции // Клиническое руководство: антиретровирусная терапия ISBN: 978 92 4 154968 4–2016. — С. 71–150.
11. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных Н.Н. Еременко, А.И. Губенко, А.И. Зебрев, И.В. Лысикова Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия.
12. Покровский ВВ, ред. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
13. Розенберг ВЯ. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Available from: http://www.spidcentr38.com/userfiles/file/konf\_26\_04\_13 /%D0%A0%D0%BE%D0%B7%D0%B5%D0%BD%D0%B1%D0%B5%D1% 80%D0%B3%203%20%D0%92%D0%90%D0%90%D0%A0%D0%A2.pdf
14. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Annals of Internal Medicine 2000; 133(1): 21–30.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## Описание свойств исследуемого препарата

### Химическая формула

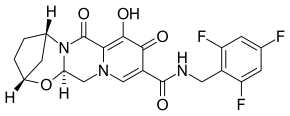
C21H18F3N3O5 – биктегравир

C21H29N6O5P – тенофовира алефеномид

C8H10FN3O3S - эмтрицитабин

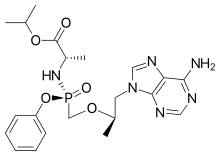
### Структурная формула

Рисунок ‑. Структурная формула биктегравира



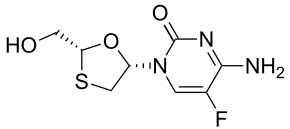
**Молекулярная масса:** 449,386 г/моль.

Рисунок ‑. Структурная формула тенофовира алефеномида



**Молекулярная масса:** 476,466 г/моль.

Рисунок ‑. Структурная формула эмтрицитабина



**Молекулярная масса:** 247,248 г/моль.

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Свойства натрия биктегравира в твердом состоянии были установлены с помощью методов порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии и динамической сорбции паров. Активная фармацевтическая субстанция представляет собой практически не гигроскопичное кристаллическое вещество от белого до желтого цвета. В процессе разработки была идентифицирована только одна полиморфная форма. Вещество практически нерастворимо в водных средах в пределах физиологического диапазона рН (включая кишечные жидкости, моделируемые после приема пищи и натощак) и очень слабо растворимо при рН 8,8. В спецификации активной химической субстанции предусмотрено ограничение для размера частиц.

Тенофовира алафенамид представляет собой практически не гигроскопичный порошок от белого до почти белого или желтовато-коричневого цвета. Тенофовира алафенамида фумарат является соединением класса III BCS, растворимость которого в воде зависит от pH и уменьшается по мере увеличения основности. Он растворим при низких показателях рН (рН 2,0), умеренно растворим при рН 3,8 и мало растворим при значениях рН до 8,0. Тенофовира алафенамида фумарат хорошо растворим в метаноле, растворим в этаноле, умеренно растворим в изопропиловом спирте и мало растворим в ацетоне. Тенофовира алафенамид проявляет стереоизомерию из-за наличия трех хиральных центров. Хиральный центр в боковой пропилокси-цепи находится в R-конфигурации. Абсолютная стереоконфигурация карбонилэтиламинового заместителя происходит от аминокислоты *L*-аланина, α-углеродный атом которой имеет *S-*конфигурацию. Наконец, еще один стереоцентр соответствует атому фосфора и находится в *S*-конфигурации. Энантиомерная чистота контролируется с помощью хиральной ВЭЖХ в момент введения хирального исходного вещества и после получения промежуточного продукта производственного процесса. Для тенофовира алафенамида фумарата наблюдался полиморфизм. В процессе производства стабильно образуется одна полиморфная форма, характеристики которой были адекватно описаны.

Эмтрицитабин представляет собой негигроскопичный кристаллический порошок от белого до почти белого цвета, легко растворимый в метаноле и воде. Его pKa составляет 2,65, а коэффициент распределения Log P равен -0,43. Молекула эмтрицитабина содержит 2 хиральных центра при атомах углерода 2 и 5 оксатиоланового кольца. Для данного соединения возможны две энантиомерные пары диастереомеров: *цис-(-)-*FTC и *цис* -(+)-FTC, *транс-(-)-FTC* и *транс-(+)-FTC.* Для получения желаемого *цис*-(-)энантиомера эмтрицитабина был выбран соответствующий стереоселективный путь синтеза. Наблюдались три полиморфных формы эмтрицитабина. Однако в условиях производства стабильно образуется форма, являющаяся наиболее термодинамически устойчивой при комнатной температуре.

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-BCT - планируется выпускать в единственной дозировке – 50 мг+25 мг+200 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой фиолетово-коричневого цвета, капсулообразные.

### Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата PT-BCT таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг.

| **Для дозировки** | **100 мг+250 мг+200 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Биктегравир натрия (в пересчете на биктегравир 50,00 мг) | 52,45 мг |
| Тенофовира алафенамид фумарат (в пересчете на тенофовира алафенамид 25,00 мг) | 28,04 мг |
| Эмтрицитабин | 200,00 мг |
|  |  |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| ***Ядро таблетки:*** |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая |  |
| Кроскармеллоза натрия |  |
| Магния стеарат |  |
| **Масса таблетки без оболочки:** | \_\_\_\_ |
| ***Оболочка таблетки:*** |  |
| Опадрай II Коричневый 85F165072, содержащий поливиниловый спирт |  |
| Титана диоксид |  |
| Макрогол |  |
| Тальк |  |
| Краситель железа оксид красный |  |
| Краситель железа оксид черный. |  |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | \_\_\_\_\_\_\_ |

Препарат PT-BCT, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному Биктарви®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата PT-BCT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Биктарви®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания) в дозировке 50 мг+25 мг+200 мг.

| **Компонент** | **PT-BCT** | **Биктарви®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Гразопревир | 100,00 мг | 100,00 мг |
| Элбасвир | 50,00 мг | 50,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Маннитол | 449,20 мг | 449,20 мг |
| Коповидон | 216,63 мг | 216,63 мг |
| Гипромелоза1 | 175,03 мг | 175,03 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 150,00 мг | 150,00 мг |
| Натрия хлорид | 150,00 мг | 150,00 мг |
| Лактозы моногидрат | 71,24 мг | 71,24 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 71,24 мг | 71,24 мг |
| Витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат | 25,00 мг | 25,00 мг |
| Магния стеарат | 22,52 мг | 22,52 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 16,67 мг | 16,67 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,00 мг | 5,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **1502,53 мг** | **1502,53 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 20,2 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8 %.  (Спецификация фирмы-производителя) | 45,08 мг | **-** |
| Опадрай II Бежевый 39K170006 (Лактозы моногидрат – 15,78 %; гипромелоза 2910 – 14,88 %, титана диоксид – 9,79 %; триацетин – 3,61 %; железа оксид желтый – 0,99 %, железа оксид красный – 0,02 %, железа оксид черный – 0,02 %.) | - | 45,09 мг |
| Воск карнаубский | - | 0,04 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **1547,61 мг** | **1547,66 мг** |
| **Примечание:**  1 В составе препарата Зепатир® присутствует гипромелоза 2910.  \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000). | | |  |

При предлагаемой дозировке 100 мг гразопревир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и высокую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс II по BCS. Гразопревир чувствителен к влаге и фоточувствителен в твердом состоянии.

При предложенной дозировке 50 мг элбасвир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс IV по BCS.

### Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+ 50 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной.

По 28 или 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

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

Каждую банку или 4 или 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

### Срок годности

2 года.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Полные фармакологические, токсикологические и токсикокинетические исследования безопасности, предусмотренные для биктагревира (BIC), эмтрицитабина (FTC) и тенофовира алафенамида (TAF), проводились в соответствии с рекомендациями, изданными Международным советом по гармонизации (ICH), а также с надлежащей лабораторной практикой (GLP) или другими применимыми правилами, изданными международными органами здравоохранения. Пилотные, поисковые и механистические исследования проводились либо в полном соответствии с процедурами GLP, либо с использованием соответствующих протоколов и документации для обеспечения целостности данных.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Биктегравир (BIC) является мощным ингибитором переноса цепи интегразы (INSTI), который проявляет активность *in vitro* против ВИЧ-1 дикого типа и ВИЧ-1 с мутациями, связанными с устойчивостью к INSTI. Биктегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным сайтом интегразы и блокируя стадию переноса цепи ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая необходима для цикла репликации ВИЧ, демонстрируя высокую активность и селективность по результатам анализов противовирусных анализов. Биктегравир обладает высоким барьером резистентности и имеет улучшенный фенотипический профиль резистентности по сравнению с долутегравиром (DTG), ралтегравиром (RAL) и элвитегравиром (EVG; E). Биктегравир имеет более длительный период полувыведения как из немутантных, так и из мутантных комплексов интеграза/ДНК ВИЧ-1 по сравнению с DTG, RAL и EVG.

Эмтрицитабин (FTC) — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), (-)энантиомер тиоаналога цитидина, который отличается от других аналогов цитидина наличием атома фтора в положении 5. FTC подвергается внутриклеточному фосфорилированию под действием ферментов с образованием эмтрицитабинтрифосфата (FTC-TP), который является активным метаболитом. Эмтрицитабин 5'-трифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 за счет высокоаффинного связывания, конкурируя с природным субстратом 2'-дезоксицитидин 5'-трифосфатом. Эмтрицитабин 5'-трифосфат эффективно встраивается в зарождающуюся цепь вирусной ДНК с помощью обратной транскриптазы ВИЧ-1, что приводит к прекращению синтеза ДНК из-за отсутствия гидроксильной группы в положении 3' углеводного компонента FTC, что, в свою очередь, ингибирует репликацию вируса. В клиническом исследовании внутриклеточный период полувыведения FTC-TP в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) составлял 39 часов. Внутриклеточные концентрации трифосфата увеличивались по мере повышения дозы, но достигали плато при дозах 200 мг и выше. Эмтрицитабин обладает активностью в отношении ретровирусов и гепаднавирусов.

Тенофовира алафенамид (TAF) является пролекарством тенофовира (TFV), нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы (НтИОТ). После абсорбции TAF внутриклеточно превращается в TFV, который фосфорилируется до активного метаболита, тенофовира дифосфата (TFV-DP) [1]. Тенофовира дифосфат является очень слабым ингибитором ДНК-полимераз α, β, Ɛ млекопитающих и митохондриальной ДНК-полимеразы γ. TAF способен проникать в клетки; благодаря повышенной стабильности плазмы и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А TAF более эффективен, чем TDF, при доставке тенофовира в МКПК (включая лимфоциты и другие клетки-мишени ВИЧ) и макрофаги. Внутри клеток тенофовир далее фосфорилируется с образованием фармакологически активного метаболита — тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ и ВГВ путем включения в вирусную ДНК обратной транскриптазы ВИЧ-1 или ВГВ, что приводит к обрыву цепи ДНК.

Предлагаемая комбинация фиксированных доз (FDC) основана на взаимодополняющих фармакологических свойствах BIC, FTC и TAF, а также на совокупности клинического опыта применения ингибиторов переноса цепи интегразой (ИПЦИ) или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (Н[т]ИОТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Комбинации этих агентов в клеточных анализах *in vitro* демонстрируют благоприятную анти-ВИЧ-активность и отсутствие признаков антагонизма. Было обнаружено, что *in vitro* анти-ВИЧ-1-активность комбинации из 3 препаратов BIC, FTC и TAF характеризуется сильным синергизмом без признаков антагонизма, что свидетельствует в пользу комбинированного применения этих препаратов у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Профили резистентности отдельных агентов BIC, FTC и TAF являются различными и не пересекаются.

### Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

**Биктегравир**

Биктегравир (BIC) представляет собой новый ингибитор переноса цепи интегразой ВИЧ-1, проявляющий высокую активность и селективность в противовирусных тестах и не требующий метаболической модификации для проявления АРВ-активности. При использовании лимфобластоидных Т-клеточных линий и первичных человеческих Т-лимфоцитов в противовирусных тестах ВИЧ-1 расчетная концентрация препарата для полумаксимального ответа (EC50) BIC варьировалась от 1,5 до 2,4 нМ, а индексы селективности — от 1500 до 8800. При тестировании на первичных человеческих МКПК в отношении клинических изолятов всех групп ВИЧ-1 (M, N, O), включая подтипы A, B, C, D, E, F и G, BIC проявил сходную противовирусную активность в отношении всех клинических изолятов со средним и медианным значениями EC50 0,60 и 0,55 нМ, соответственно, на основе диапазона значений EC50 от < 0,05 до 1,71 нМ. ВИЧ-2 был так же чувствителен к BIC (EC50 1,1 нМ). Биктегравир является специфическим ингибитором ВИЧ без поддающейся измерению противовирусной активности в отношении вирусов, отличных от ВИЧ, включая ВГВ, вирус гепатита C (ВГС), грипп A и B, человеческий риновирус и респираторно-синцитиальный вирус (RSV). Биктегравир сохранял мощную противовирусную активность в отношении вариантов ВИЧ-1, резистентных к одобренным в настоящее время АРВ-препаратам из классов НИОТ, ННИОТ и ингибиторов протеазы (ИП). Биктегравир демонстрирует профиль резистентности, сходный с профилем долутегравира (DTG) и заметно улучшенный по сравнению с профилем ралтегравира (RAL) и элвитегравира (EVG; E). Биктегравир сохранял полную активность в отношении клональных изолятов, полученных в результате отсутствия вирусологического ответа на терапию стрибилдом. Биктегравир имел улучшенный профиль резистентности по сравнению с EVG, RAL и DTG в изолятах пациентов, особенно в изолятах с высоким уровнем резистентности к ИПЦИ, содержащих комбинации мутаций, таких как E92Q + N155H или G140C/S + Q148R/H/K ± дополнительные мутации ИПЦИ, и может иметь неудовлетворительную клиническую ценность у этих пациентов. Биктегравир имел более длительный диссоциационный период полувыведения из комплексов интеграза-ДНК ВИЧ-1 по сравнению с DTG, RAL и EVG. Изоляты ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к BIC были отобраны в культуре клеток. Эти выборки показали, что BIC демонстрирует сопоставимый барьер для возникновения резистентности по сравнению с DTG и более высокий барьер по сравнению с EVG. Биктегравир селектировал комбинацию M50I + R263K и S153F с временной заменой T66I в интегразе ВИЧ-1. Одиночный мутантный вирус R263K и двойной мутантный вирус M50I + R263K демонстрировали небольшое снижение чувствительности к BIC, тогда как одиночный мутант M50I был в полной мере чувствителен к BIC. Селектированные варианты M50I + R263K проявляли кросс-резистентность низкого уровня к RAL и DTG и среднюю кросс-резистентность к EVG, но оставались чувствительными к другим классам АРВ-препаратов. Влияние одиночных мутантов T66I и S153F/Y и двойного мутанта T66I + S153F по интегразе на восприимчивость к BIC было минимальным.

По аналогии с другими АРВ-препаратами, активность BIC *in vitro* снижалась в присутствии человеческой сыворотки из-за значительного связывания с белками. Биктегравир демонстрировал примерно 70-кратное увеличение значения EC50 в присутствии 100%-ной сыворотки по сравнению с его активностью в среде для культивирования клеток. 95%-ная эффективная концентрация (EC95), рассчитанная по дозозависимому ответу на противовирусный препарат, использовалась в сочетании со сдвигом человеческой сыворотки, определенным равновесным диализом, для расчета скорректированной по белку EC95 (PAEC95), равной 361 нМ.

**Эмтрицитабин**

Эмтрицитабин (FTC) — НИОТ, представляющий собой синтетический аналог образующегося естественным путем пиримидинового нуклеозида — 2'-дезоксицитидина. На внутриклеточном уровне FTC превращается посредством 3 реакций фосфорилирования в свой активный трифосфорилированный анаболит — эмтрицитабин 5'-трифосфат (FTC-TP) [2,3]. Эмтрицитабин 5'-трифосфат ингибирует активность вирусных полимераз, включая ОТ ВИЧ-1, за счет прямой конкуренции за связывание с природным дезоксирибонуклеотидным субстратом (дезоксицитидинтрифосфат) и путем встраивания в растущую вирусную ДНК, что приводит к обрыву цепи [4]. FTC обладает активностью, специфичной в отношении ВИЧ (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и ВГВ. EC50 FTC в отношении лабораторно адаптированных штаммов ВИЧ-1 варьировалась от 0,001 до 0,62 мкМ в зависимости от типа клеток и штамма вируса, использованного в анализе [5,6]. Для клинических изолятов ВИЧ-1 значения EC50 колебались от 0,002 до 0,028 мкМ [6]. Эмтрицитабин 5'-трифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих α, β, Ɛ и митохондриальной ДНК-полимеразы γ [5]. Отсутствовали доказательства токсичности для митохондрий *in vitro* и *in vivo.*

Противовирусную активность FTC в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, клеточной линии MAGI-CCR5 и МКПК. Значения EC50 для FTC находились в диапазоне от 0,001 до 0,62 мкМ. FTC проявлял противовирусную активность в культуре клеток в отношении кладов A, B, C, D, E, F, G и O ВИЧ-1 (значения EC50 варьировались от 0,007 до 0,140 мкМ) и проявлял активность в отношении ВИЧ-2 (значения EC50 варьировались от 0,007 до 1,5 мкМ). Изоляты ВИЧ-1 со сниженной восприимчивостью к FTC были отобраны в культуре клеток. Снижение восприимчивости к FTC было связано с мутациями M184V/I в ОТ ВИЧ-1.

**Тенофовира алафенамид**

Тенофовира алафенамид (TAF) представляет собой фосфонамидатный пролекарственый препарат TFV (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). TAF способен проникать в клетки и, благодаря повышенной стабильности в плазме крови и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А TAF более эффективен, чем TDF, при нагрузке TFV МКПК, включая Т-клетки и [7]. Внутриклеточный TFV впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата (TFV-DP) [8]. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ путем включения в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к обрыву цепи ДНК [9]. Тенофовир обладает активностью, специфичной в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и ВГВ. Исследования *in vitro* показали, что и FTC, и TFV могут полностью фосфорилироваться при комбинировании в клетках. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих, включая мтДНК полимеразу γ [10], и доказательства митохондриальной токсичности *in vitro* на основании нескольких анализов, включая анализ мтДНК, отсутствуют [11,12].

Противовирусную активность TAF в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 подтипа В оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитарных/макрофагальных клетках и CD4-T-лимфоцитах. Значения EC50 для TAF находились в диапазоне от 2,0 до 14,7 нМ. TAF проявлял противовирусную активность в культуре клеток в отношении всех групп ВИЧ-1 (M, N, O), включая подтипы A, B, C, D, E, F и G (значения EC50  варьировались от 0,10 до 12,0 нМ), а также активность в отношении ВИЧ-2 (значения EC50 варьировались от 0,91 до 2,63 нМ) (m2.6.3, раздел 1.3, PC-120-2004). Противовирусную активность двух метаболитов TAF, М18 (GS-645552; изопропилаланинил TFV) и М28 (GS-652829; аланинил TFV), оценивали в двух линиях Т-лимфобластоидных клеток (МТ-2 и МТ-4) через 5 дней после экспозиции соединения. GS-645552 также является продуктом разложения лекарственного препарата. Оба метаболита показали слабое ингибирование репликации ВИЧ-1 с 1723-2630-кратным снижением ингибиторной активности относительно TAF (значения EC50 от 7,41 до 21,0 мкМ) для метаболита M28 и 121-130-кратным снижением ингибиторной активности относительно TAF (значения EC50от 0,56 до 0,97 мкМ) для метаболита M18.

Изоляты ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к TAF были отобраны в культуре клеток. Изоляты ВИЧ-1, отобранные по TAF, экспрессировали мутацию K65R в ОТ ВИЧ-1; кроме того, временно наблюдалась мутация K70E в ОТ ВИЧ-1**.** Изоляты ВИЧ-1 с мутацией K65R имеют небольшое снижение чувствительности к абакавиру, FTC, TFV и ламивудину (LAM). Исследования селекции лекарственной резистентности *in vitro* с использованием TAF не показали развития высокой резистентности после длительного пребывания в культуре [12].

Тенофовир обладает активностью, специфичной для ВГВ в дополнение к ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Противовирусную активность TAF в отношении панели клинических изолятов ВГВ, представляющих генотипы A-H, оценивали в клетках HepG2. Значения EC50 для TAF находились в диапазоне от 34,7 до 134,4 нМ при общем среднем значении EC50 86,6 нМ. Концентрация, приводившая к 50%-ной цитотоксичности (CC50) в клетках HepG2, составляла >44 400 нМ. Комбинацию TFV и FTC исследовали на цитотоксичность в клетках МТ-2. Не наблюдалось какой-либо цитотоксичности при самых высоких испытанных концентрациях, вплоть до 50 мкМ TFV и 5 мкМ FTC. Также были проведены исследования цитотоксичности комбинации TFV и FTC в клетках HepG2; цитотоксичности также не наблюдалось.

Противовирусную активность TAF оценивали на панели изолятов ВГВ, содержащих мутации нуклеоз(т)идного ингибитора ОТ в клетках HepG2. Изоляты ВГВ, экспрессирующие замены rtV173L, rtL180M и rtM204V/I, связанные с резистентностью к LAM, оставались чувствительными к TAF (<2-кратное изменение EC50). Изоляты ВГВ, экспрессирующие замены rtL180M, rtM204V плюс rtT184G, rtS202G или rtM250V, связанные с резистентностью к энтекавиру, оставались чувствительными к TAF. Изоляты ВГВ, экспрессирующие одиночные замены rtA181T, rtA181V или rtN236T, связанные с резистентностью к адефовиру, оставались чувствительными к TAF; однако изолят ВГВ, экспрессирующий rtA181V плюс rtN236T, проявлял пониженную чувствительность к TAF (изменение EC50 в 3,7 раза). Клиническая значимость этих замен неизвестна.

Биктегравир, тенофовира алафенамид и эмтрицитабин, являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1. Все 3 препарата демонстрируют мощную антиретровирусную активность в отношении различных подтипов ВИЧ-1 *in vitro*. Эмтрицитабин и TFV внутриклеточно фосфорилируются неперекрывающимися путями и в комбинации не проявляют антагонизма в отношении образования их активных метаболитов. Биктегравиру не требуется метаболическая модификация для проявления активности. Было обнаружено, что анти-ВИЧ-1-активность комбинации из 3 препаратов BIC, FTC и TAF характеризуется сильным синергизом без признаков антагонизма *in vitro*, что свидетельствует в пользу применения этих препаратов в комбинации у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Кроме того, исследования комбинаций *in vitro* показали, что комбинации двух препаратов (из группы BIC, FTC и TFV) обладают дополнительной синергетической активностью в отношении ВИЧ-1 с другими зарегистрированными НИОТ, ННИОТ и ИП. Профили резистентности отдельных агентов BIC, TFV и FTC являются различными и не пересекаются [12].

### Вторичная фармакодинамика

**Цитотоксичность**

**Бигтагревир**

Для BIC концентрация, приводящая к 50%-ной цитотоксичности (CC50) в первичных CD4+ Т-лимфоцитах, МТ-4, МТ-2, покоящихся и активированных МКПК и клетках макрофагов моноцитарного происхождения, варьировалась от 3700 до 29800 нМ.

**Эмтрицитабин**

Цитотоксичность FTC была тщательно изучена *in vitro*. Во всех исследованных клеточных линиях концентрации FTC ≥ 100 мкМ не влияли на рост клеток [2].

**Тенофовира алафенамид**

Как TAF, так и его метаболиты M18 и M28 не проявляли цитотоксичности вплоть до самой высокой испытанной концентрации (57 мкМ).

### Программа фармакологической безопасности

**Бигтагревир**

Биктегравир оценивался в исследованиях фармакологической безопасности для центральной нервной системы (ЦНС), дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В самых высоких испытанных дозах BIC не оказывал влияния на центральную нервную и дыхательную системы у крыс (300 мг/кг), не влиял на сердечно-сосудистую систему у обезьян (1000 мг/кг) и не демонстрировал заметного ингибирования гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG) при концентрации > 7,1 мкМ. Экспозиция в плазме (Cmax свободной [несвязанной] фракции) в исследованиях *in vivo* была как минимум в 0,92 раза выше (крысы) и в 22 раза (обезьяны) от концентрации Cmax свободной фракции BIC после клинического введения комбинации фиксированных доз (FDC) B/F/TAF. В исследовании hERG экспозиции были как минимум в 200 раз выше свободной фракции BIC после клинического введения FDC B/F/TAF.

**Эмтрицитабин**

Широкий спектр исследований фармакологической безопасности не выявил побочных эффектов, связанных с терапией, на какую-либо систему органов при уровнях системной экспозиции, значительно превышающих ожидаемые у пациентов при рекомендуемой клинической дозе (от 10 до более чем 50 раз).

О влиянии на сердечно-сосудистую систему у собак под анестезией, которым вводили кумулятивную дозу 38,5 мг/кг FTC внутривенно в течение 1 часа, не сообщалось. Кроме того, не было сообщений об отклонениях в данных электрокардиограммы (ЭКГ), полученных в исследованиях токсичности при многократном введении на обезьянах, где AUC экспозиции в плазме была в 26 раз выше, чем у людей, которым вводили дозу 200 мг.

**Тенофовира алафенамид**

Тенофовира алафенамид оценивали в исследованиях фармакологической безопасности для центральной нервной, мочевыделительной, желудочно-кишечной (ЖКТ) и сердечно-сосудистой систем у крыс. Эксперименты по фармакологической безопасности *in vivo* проводились с использованием TAF в виде монофумарата в 50 мМ лимонной кислоте. По оценкам, 50% ингибирующая концентрация (IC50) для ингибирующего действия TAF на калиевый ток hERG составляет > 10 мкМ, что намного превышает экспозицию в плазме у человека. Не было обнаружено побочных эффектов со стороны ЦНС у крыс, получавших дозу 1000 мг/кг, или со стороны мочевыделительной системы у крыс, получавших дозу 1000 мг/кг. В исследовании токсичности при многократном введении у собак было отмечено дозозависимое удлинение интервала PR на 39-й неделе; однако в исследовании фармакологической безопасности при однократном введении для сердечно-сосудистой системы у собак при введении 100 мг/кг (80 мг эквивалентов свободного основания/кг) это явление не было обнаружено. У крыс, получавших дозу 1000 мг/кг, было снижено опорожнение желудка, однако при 100 мг/кг это явление не наблюдалось.

Комплексная программа фармакологической безопасности была проведена для 3 отдельных компонентов схемы B/F/TAF. Хотя дизайн исследований безопасности различался в зависимости от препаратов, оценивались основные системы органов. Биктегравир не оказывал влияния на системы жизненно важных органов в исследованиях фармакологической безопасности. Ни FTC, ни TAF не оказывали клинически значимого воздействия на системы жизненно важных органов в исследованиях фармакологической безопасности. Хотя TAF продемонстрировал некоторый потенциал для увеличения интервала PR в 39-недельном исследовании на собаках (TOX-120-002), в исследовании фармакологической безопасности для сердечно-сосудистой системы и в исследовании с акцентом на оценку интервала QT (GS-US-120-0107), удлинения интервала PR или каких-либо изменений в результатах ЭКГ не наблюдалось. Ни BIC, ни FTC не влияли на интервал PR в фармакологических исследованиях безопасности; следовательно, потенциал для перекрывающихся профилей токсичности отсутствует. В целом, фармакологическая оценка BIC, FTC и TAF свидетельствует в пользу эффективного использования этих трех препаратов вместе в комбинированной терапии ВИЧ-1-инфекции.

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Было обнаружено, что анти-ВИЧ-1-активность комбинаций из 2 и 3 препаратов BIC, FTC и TAF проявляет сильный синергизм без признаков антагонизма в нескольких системах анализа *in vitro*, что свидетельствует в пользу использования этих препаратов в комбинации в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Исследования комбинации двух препаратов *in vitro* показали, что BIC обладает синергической активностью в отношении ВИЧ-1 с другими одобренными НИОТ, ННИОТ и ИП, включая синергетическую активность с TAF, FTC и дарунавиром (DRV). Не было обнаружено антагонистического противовирусного взаимодействия между BIC и исследованными клинически значимыми классами антиретровирусных препаратов.

В исследованиях комбинации двух препаратов FTC с НИОТ, ННИОТ, ИП и ИПЦИ наблюдались дополнительные синергетические эффекты. Для этих комбинаций не наблюдалось антагонизма [13].

## Доклиническая фармакокинетика

Завершена комплексная доклиническая программа, определяющая абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию для BIC, FTC и TAF/TFV.

### Методика анализа

**Биктагревир**

Концентрации BIC в плазме в доклинических исследованиях фармакокинетики у мышей, крыс, кроликов, собак и обезьян количественно определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) или жидкостной хроматографии (ЖХ) с детекцией в УФ области (ЖХ-УФ).

**Эмтрицитабин**

Аналитические методы, используемые для количественного определения FTC в плазме крови мышей, крыс и обезьян в предварительных доклинических исследованиях абсорбции, распределения, метаболизма и выделения, включали высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ) и ВЭЖХ-МС (плазма и моча). Профилирование методом жидкостной хроматографии и радиодетекции было использовано для определения [3H] FTC у мышей и обезьян, а также для определения [14C] FTC у крыс и обезьян.

**Тенофовира алафенамид**

Уровни TAF и TFV в плазме и МКПК у крыс и собак определяли с использованием флуоресцентной дериватизации/ВЭЖХ. Дополнительные методы определения уровней TAF и TFV в плазме/МКПК у мышей, крыс, кроликов и собак включали валидированные методы ЖХ-МС/МС и методы детектирования ВЭЖХ. Абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию TAF оценивали у различных видов животных после однократного перорального введения [14C] TAF, а уровни TAF и его метаболитов измеряли с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии, ВЭЖХ или ЖХ/МС/МС в сочетании с проточным детектором (RFD). Определение уровней TAF *in vitro* в основном определяли с помощью ЖХ-МС/МС и отчасти профилирования методом жидкостной хроматографии и радиодетекции. Индукционный потенциал TAF на активность CYP измерялся на уровне мРНК с помощью методов количественной ПЦР с детекцией в реальном времени.

Биоаналитические методы считаются адекватными.

### Всасывание

**Биктагревир**

Биктегравир быстро всасывался после приема перорального раствора, достигая максимальных концентраций в плазме (Cmax) в течение 4 часов после приема. Пероральная биодоступность раствора BIC была от умеренной до высокой (от 42% до 74%). Биктегравир обладал высокой проницаемостью и демонстрировал эффлюксный транспорт в монослоях клеток Caco-2. Биктегравир был субстратом P-гликопротеина (P-gp). Фармакокинетику BIC определяли у самцов крыс, собак и обезьян после введения пероральных растворов. Системный плазменный клиренс биктегравира был низким у неклинических видов (от 0,1% до 1,3% печеночного кровотока). Объем распределения биктегравира (Vss; от 0,09 до 0,22 л/кг) у животных был ниже, чем общий объем воды в организме. Биктегравир показал при пероральном введении биодоступность от умеренной до высокой (от 42% до 74%) у неклинических видов. Концентрация биктегравира в плазме увеличивалась после повторного перорального введения BIC; увеличение Cmax и AUC зависело от дозы субпропорционально. У крыс, самки имели более высокие значения Cmax и AUC0-24 BIC, чем самцы, с 2-3-кратными различиями в зависимости от пола на 90-й и 181-й дни исследования для животных, которым вводили высокую дозу (300 мг/кг/день). У самок крыс, которым вводили низкую дозу (5 мг/кг/день), наблюдали накопление (примерно 3-кратное). У обезьян различия в зависимости от пола в значениях Cmax и AUC BIC были менее чем 2-кратными, и после повторного введения не наблюдалось накопления BIC (< 2-кратного).

По данным aармакокинетического исследования однократной дозы биктагревира (GS-9883) у самцов яванских обезьян (AD-1412281) прогнозируется биодоступность при пероральном приеме у человека от умеренной до высокой (таблица 3-1) [14].

Таблица ‑. Фармакокинетические параметры после однократного внутривенного или перорального введения GS-9883 самцам яванских обезьян.

| **Параметр** | **Способ применения** | |
| --- | --- | --- |
| **Внутривенное введение** | **Перорально** |
| Доза (мг/кг) | 0,5 | 1 |
| Tmax (ч) | 0,55 ± 0,06 | 0,83 ± 0,29 |
| Плазменная Cmax (нМ) | 11500 ± 173 | 16600 ± 4540 |
| MRT (ч) | 4,16 ± 0,93 | Н/С |
| t1/2 (ч) | 3,58 ± 0,23 | 3,26 ± 0,50 |
| Плазменная AUClast (нМ**∙**ч) | 49000 ± 12200 | 72100 ± 39300 |
| Плазменная AUCinf (нМ**∙**ч) | 49400 ± 12400 | 72500 ± 39500 |
| CL (л/ч/кг) | 0,024 ± 0,007 | Н/С |
| Vсс (л/кг) | 0,095 ± 0,010 | Н/С |
| F (%) | Н/С | 73,8 ± 40,3 |

**Эмтирцитабин**

Исследований проницаемости FTC *in vitro* не проводилось, поскольку FTC демонстрирует высокую дозонезависимую биодоступност*ь in vivo* у мышей и обезьян. Фармакокинетика однократной дозы FTC изучалась на мышах, крысах и яванских макаках. FTC быстро и хорошо всасывается, при пероральной биодоступности от 58% до 97% в диапазоне доз от 10 до 600 мг/кг. Фармакокинетические параметры многократных доз FTC были получены в рамках исследований токсичности при многократном введении на мышах (от 80 до 3000 мг/кг/день; исследования № TOX109; IUW00701; TOX599; TOX628), на крысах (от 60 до 3000 мг/кг/день; исследования № TOX108; TOX097) и обезьянах (от 40 до 2000 мг/кг/день; исследования № TOX600; TOX627; TOX032), получавших препарат в течение периодов от 3 дней до 104 недель. Не было никаких существенных различий в фармакокинетике после однократного и многократного введения. Экспозиция FTC (Cmax и AUC) увеличивалась примерно пропорционально дозе и была одинаковой у самцов и самок.

**Тенофовира алафенамид**

Проницаемость TAF исследовали с использованием клеток Caco-2 (исследование № AD-120-2037). TAF наносили на монослои этих клеток в концентрации 10, 100 и 1000 мкМ, и TAF продемонстрировал дозозависимое увеличение прямой проницаемости и снижение коэффициента эффлюкса, что указывает на насыщаемый эффлюксный транспорт. Добавление ингибитора эффлюксного транспорта, циклоспорина А (CsA), уменьшило коэффициент эффлюкса и увеличило проницаемость.

У крыс не было обнаружено устойчивых различий в фармакокинетических параметрах в плазме между самцами и самками. Средние значения Cmax и AUC тенофовира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 5 до 100 мг/кг/сутки. Среднее значение AUC TFV, полученное в 1-й день, было немного ниже, чем измеренное в течение 13-й и 26-й недель, что предполагает небольшое накопление тенофовира при повторном приеме. У собак наблюдалось некоторое накопление тенофовира после введения повторной дозы (примерно в 3 раза).

### Распределение

**Бигтагревир**

BIC показал высокую степень связывания с белками в плазме всех тестируемых видов (> 98 %) и связывание 99,75 % у людей. BIC экстенсивно и быстро распределяется в организме, но при этом очень медленно выводится (радиоактивность не выводилась из большинства тканей до 168 часов). BIC плохо проникает через гемато-энцефалический, гемато-офтальмический и гемато-тестикулярный барьеры и не имеет преферентивной ассоциации с меланином. Детеныши подвергались воздействию BIC в рамках исследования пренатального и постнатального развития у крыс.

В таблице 3-2 представлены данные связывания GS-9883 с белками in vitro с помощью равновесного диализа (AD-1412287).

Таблица ‑. Связывание GS-9883 с белками в плазме разных видов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Матрица** | **Конц. (мкМ)** | **Свободная фракция (%)** |
| Плазма человека | 2 | 0,25 ± 0,01 |
| Плазма собак породы бигль | 2 | 1,24 ± 0,06 |
| Плазма крыс Sprague-Dawleyf | 2 | 0,01 ± 0,00 |
| Плазма яванских макаков | 2 | 0,31 ± 0,01 |
| Плазма макаков-резусов | 2 | 0,32 ± 0,02 |

По данным исследования распределения и экскреции 14C-GS-9883 после однократного перорального введения крысам (AD-1412276) радиоактивность была широко распределена в большинстве тканей, за исключением головного мозга и яичек (через 0,25 часа после введения дозы). Максимальная концентрация (Cmax) через 1 час после приема Радиоактивность сохранялась через 168 часов после введения дозы. Соотношение ткань/плазма [14]: 0,6.

**Эмтрицитабин**

Связывание FTC с белками было очень низким (< 5%) в плазме мышей, кроликов, обезьян и людей (исследование № TBZZ/93/0025). Распределение [14C] FTC в тканях было охарактеризовано у крыс и яванских макаков после однократного перорального приема в дозе 200 мг/кг (исследования № TOX092 и TOX063 соответственно). Распределение было экстенсивным и быстрым; концентрации были обнаружены в течение 1 часа после перорального введения. Отсутствовали признаки накопления FTC, элиминация была быстрой, радиоактивности не наблюдалось через 72 часа после введения дозы. Фармакокинетические параметры FTC у беременных животных оказались в целом такими же, как и у небеременных животных. Эмтрицитабин легко проникает через плаценту. Экскреция в молоко для FTC не оценивалась.

**Тенофовира алафенамид**

Связывание TFV с белками определяли в плазме и сыворотке человека с использованием центрифужной ультрафильтрации (исследование № P0504-00039.1). Процент несвязанного TFV составлял 99,3 ± 3,3% в плазме крови человека и 92,8 ± 3,6% в сыворотке крови человека. Таким образом, тенофовир показал очень низкое связывание с белками как в плазме, так и в сыворотке крови человека. Отмечалось быстрое распределение в большинстве тканей, как у мышей, так и у пигментированных и непигментированных крыс. У мышей и крыс ткани, демонстрирующие самые высокие максимальные концентрации радиоактивности, включали кору почек, почки, мозговое вещество почек и печень. В исследованиях на животных было показано, что тенофовир проникает через плаценту и выделяется в молоко.

### Метаболизм

**Бигтагревир**

Неизмененный BIC был основным компонентом радиоактивной метки у всех видов (≥ 67 % в плазме). Биктегравир метаболизируется путем окисления CYP3A и конъюгации UGT, поэтому концентрация BIC в плазме может изменяться индукторами или ингибиторами этих ферментов. Несмотря на то, что сульфатный конъюгат гидроксилированного BIC (М20) присутствовал в организме человека в более высоких концентрациях, чем у других видов (20,1 % у человека по сравнению с 11,3 % у крыс и 0,77 % у обезьян), экспозиция М20 у крыс оценивается примерно в 9 раз выше, чем наблюдаемая экспозиция у человека при клинической дозе 50 мг, поэтому дальнейшая доклиническая характеристика в соответствии с ICH M3 (R2) не требуется.

Данные о метаболизме у кроликов отсутствуют, поэтому нельзя сделать вывод о том, что результаты исследования эмбриофетального развития у кроликов вызваны специфическими для кролика метаболитами. Однако кролики подвергались воздействию BIC, а крысы — воздействию основного человеческого метаболита M20.

По данным исследования Однократное пероральное введение [14C]BIC мышам, крысам, обезьянам и человеку (AD-1412304, AD-1412277, AD-1412299, GS-US-141-1481) предположен путьбиотрансформации биктегравира [14].

**Эмтрицитабин**

FTC не подвергается значительному метаболизму под действием ферментов CYP. Образование второстепенного (~1%) сульфоксидного метаболита (M1 и/или M2) катализировалось CYP3A4, и исследования ингибиторов показали, что по крайней мере один другой фермент, возможно, флавин-содержащая монооксигеназа, может играть определенную роль в процессе. Также был обнаружен второстепенный прямой метаболит глюкуронида, М3. FTC не подвергается экстенсивному метаболизму и выводится в основном в неизмененном виде посредством почечной экскреции у мышей, крыс и яванских макак. Более 90% радиоактивности в моче мышей и крыс и 64% радиоактивности в моче обезьян составляли неизмененные лекарственные средства. В фекалиях были обнаружены только следовые количества метаболитов (исследования №№ TEIN/93/0015, TEIN/93/0016, TOX063). У всех 3 видов на метаболизм приходится лишь незначительная часть элиминации FTC. FTC подвергается метаболизму фазы I (окисление до диастереомерного сульфоксида) и до некоторой степени прямой конъюгации (глюкуронирование гидроксиметильной группы) в качестве второстепенных метаболических путей.

**Тенофовира алафенамид**

Тенофовира алафенамид подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием TFV, который далее фосфорилируется до анаболитов, TFV-MP и TFV-DP, причем TFV-DP является фармакологически активной формой. TAF также подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием TFV, который далее фосфорилируется до анаболитов, тенофовир-монофосфата и TFV-DP, причем TFV-DP является фармакологически активной формой.

### Экскреция

**Бигтагревир**

BIC выводится в основном путем метаболизма в печени (34-40%), с последующим выведением с фекалиями (20-40%) и мочой (7-15%).

По данным исследования экскреция 14C-GS-9883 после перорального введения интактным обезьянам и обезьянам с канюлированными желчными протоками (AD-1412298) получены следующие данные [14]:

Общее восстановление у интактных обезьян: 80,4%

Фекалии: 40,9%

Моча: 20,8%

Общее восстановление у обезьян с канюлированными желчными протоками: 86,0%

Фекалии: 20,3%

Желчь: 39,7%

Моча: 15,2%

Причина неполного восстановления: не установлена

**Эмтрицитабин**

Основным путем выведения [3H]FTC и [14C]FTC была почечная экскреция исходного препарата после перорального и внутривенного введения мышам, крысам и яванским макакам. Большая часть FTC, выделенного с фекалиями после перорального введения, скорее всего, представляет собой неабсорбированный препарат, а не билиарную экскрецию. Хотя метаболизация FTC незначительна, его метаболиты также выводятся через почки. Экскреция в молоко для FTC не оценивалась.

**Тенофовира алафенамид**

Через 168 часов после введения дозы у мышей восстановление введенного препарата с радиоактивной меткой составило 41,3 и 27,7% в фекалиях и моче, соответственно. [14C]TAF быстро выводился из организма в течение 24 часов после перорального введения у самцов крыс SD с интактными желчными путями и BDC (канюлированный желчный проток). Средние значения введенной радиоактивности 71,9 и 22,2% выводились с фекалиями и мочой, соответственно, через 168 часов после введения дозы. У собак экскрецию [14C]TAF определяли после введения однократной пероральной дозы 15 мг/кг 14C-TAF самцам собак с интактными желчными путями и BDC. После перорального введения [14C]TAF быстро выводится в основном в течение 48 часов. Средние значения введенной радиоактивности 37,4% и 35,9% выводились с фекалиями и мочой, соответственно, через 168 часов после введения дозы. Средние значения введенной радиоактивности 2,11% и 14,0% выводились с желчью у крыс и собак соответственно через 168 часов после введения дозы.

Экскреция в молоко: Оценивали степень экскреции TFV у лактирующих обезьян. Молоко получали от 2 лактирующих взрослых самок макаков-резусов после однократного подкожного введения дозы 30 мг/кг TFV (исследование № P2000116). TFV был обнаружен в молоке, AUC в молоке составляла 18,6-21,5% от наблюдаемой в плазме.

## Токсикологические исследования

Токсикологические профили BIC, FTC и TAF были оценены в полном наборе доклинических исследований, в которых соединения оценивались по отдельности. Проведенные исследования включают исследования токсичности при многократном введении в течение 6 месяцев у грызунов и 9 месяцев у негрызунов, исследования генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, канцерогенности, влияния на фертильность самцов и самок и раннее эмбриональное развитие у грызунов, эмбриофетальной токсичности, влияния на пери- и постнатальное развитие у грызунов, фототоксичности.

### Токсичность при однократном введении

Новых исследований токсичности при однократном введении, а именно исследований с использованием биктегравира или комбинации биктегравир/эмтрицитабин/тенофовир алафенамид, не проводилось. Исследования, проведенные с эмтрицитабином, тенофовиром дизопроксилом и тенофовиром алафенамидом, вводимыми по отдельности, не выявили рисков острой токсичности. Отсутствие специальных исследований токсичности однократного введения биктегравира было сочтено приемлемым. Другие токсикологические исследования с использованием этой активной фармацевтической субстанции не выявили риска острой токсичности.

### Токсичность при многократном введении

**Биктегравир**

Пероральная токсичность BIC изучалась на крысах и обезьянах при сроках терапии до 39 недель. Также проводилось предварительное исследование канцерогенности на трансгенных мышах продолжительностью до 4 недель.

У крыс не наблюдалось значительного эффекта при дозах до 300 мг/кг/сутки в течение 26 недель (в 20 раз больше, чем после клинического введения B/F/TAF FDC).

Однако BIC индуцировал высокую токсичность для печени (гиперплазия желчных протоков, гипертрофия гепатоцитов, регенеративная гиперплазия, инфильтрат нейтрофилов) с повышенной активностью АЛТ у обезьян, которая сохранялась в фазе восстановления при высокой дозе 1000 мг/кг/день (в 16 раз превышающей экспозицию после клинического введения FDC B/F/TAF) в 39-недельном токсикологическом исследовании, при исключении повышенной активности АЛТ. Так как вывод о том, что влияние на гепатобилиарную систему, наблюдаемое у обезьян, не релевантно для человека, основан исключительно на результатах 4 клинических исследований фазы 3, не следует исключать возможность того, что в зависимости от уровней системной экспозиции влияние на гепатобилиарную систему, наблюдаемое у обезьян, может представлять потенциальный риск для человека, для которого не существует высокого профиля безопасности.

В таблице 3-3 представлены данные исследования TX-141-2031 по изучениюобщей токсикологии у обезьян при многократном пероральном введении биктагревира на протяжении 39 недель (0, 30, 200, 1000 мг/кг ежедневно). Отбор проб проводился до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 часа после введения дозы [14].

Таблица ‑. Токсикокинетические параметры для биктагревира (GS-9883) в плазме крыс, день 1, 90 и 181.

| **Интервал** | **Дозовая группа** | **Уровень дозы**  **(мг/кг/день)** | **Пол** | **Cmax**  **(мкг/мл)** | **Tmax**  **(ч)** | **AUC0-24**  **(мкг∙ч/мл)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| День 1 | 2 | 5 | M | 19,4 | 2,00 | 341 |
|  |  |  | F | 22,9 | 1,00 | 436 |
|  |  |  | MF | 21,1 | 2,00 | 387 |
|  | 3 | 30 | M | 82,4 | 2,00 | 1420 |
|  |  |  | F | 113 | 1,00 | 1870 |
|  |  |  | MF | 87,8 | 2,00 | 1640 |
|  | 4 | 300 | M | 143 | 1,00 | 2380 |
|  |  |  | F | 185 | 1,00 | 3530 |
|  |  |  | MF | 164 | 1,00 | 2920 |
| День 90 | 2 | 5 | M | 33,5 | 1,00 | 460 |
|  |  |  | F | 72,4 | 0,500 | 1420 |
|  |  |  | MF | 50,4 | 0,500 | 938 |
|  | 3 | 30 | M | 75,0 | 2,00 | 1040 |
|  |  |  | F | 162 | 2,00 | 2810 |
|  |  |  | MF | 119 | 2,00 | 1930 |
|  | 4 | 300 | M | 92,7 | 1,00 | 1880 |
|  |  |  | F | 212 | 8,00 | 4570 |
|  |  |  | MF | 152 | 1,00 | 3230 |
| День 181 | 2 | 5 | M | 28,8 | 0,500 | 457 |
|  |  |  | F | 70,0 | 4,00 | 1290 |
|  |  |  | MF | 45,9 | 4,00 | 873 |
|  | 3 | 30 | M | 76,9 | 2,00 | 1010 |
|  |  |  | F | 169 | 2,00 | 2910 |
|  |  |  | MF | 123 | 2,00 | 1960 |
|  | 4 | 300 | M | 100 | 2,00 | 1830 |
|  |  |  | F | 213 | 0,500 | 4680 |
|  |  |  | MF | 152 | 0,500 | 3250 |

**Эмтрицитабин**

Неклинические данные по эмтрицитабину не указывают на особую опасность для человека, исходя из стандартных исследований токсичности при многократном введении. Связанные с терапией эффекты были ограничены только группами, получавшими высокие дозы, и включали изменения параметров эритроцитов (RBC), интерпретируемые как легкая обратимая анемия (мыши 1 месяц, 6 месяцев; крысы 3 месяца; обезьяны 1 год); изменения веса различных органов без каких-либо сопутствующих гистопатологических нарушений у грызунов (мыши 1 месяц, 6 месяцев; крысы 3 месяца), увеличение диуреза (мыши 6 месяцев) и мягкие фекалии (обезьяны 1 месяц, 3 месяца). Для всех эффектов, связанных с лечением, не удалось установить дозы, не вызывающие наблюдаемых эффектов (NOEL), а в некоторых случаях наблюдаемые незначительные эффекты были обратимы после периода восстановления.

**Тенофовира алафенамид**

Неклинические исследования тенофовира алафенамида на крысах и собаках показали, что кости и почки являются основными органами-мишенями с точки зрения токсичности. Костная токсичность наблюдалась в виде снижения МПКТ у крыс и собак при экспозиции тенофовира, по крайней мере, в четыре раза превышающей ожидаемую после введения Дескови. Минимальная инфильтрация гистиоцитов в тканях глаз у собак наблюдалась при экспозиции тенофовира алафенамида и тенофовира примерно в 4 и 17 раз чаще, соответственно, чем после введения Дескови.

**Бигтагревир****/Тенофовира алафенамид/Эмтрицитабин**

Исследования токсичности при многократном введении трехкомпонентной комбинации биктегравир/эмтрицитабин/тенофовира алафенамид не проводились. Это считается приемлемым, принимая во внимание отсутствие перекрывающихся профилей токсичности и уже имеющийся клинический опыт применения комбинации. Предположено, что повышенные уровни фосфора, наблюдаемые в исследованиях токсичности при многократном введении биктегравира на крысах, не являются биологически значимыми и не релевантны для рассмотрения профиля безопасности комбинации. Такое заключение основано главным образом на отсутствии соответствующих эффектов по результатам микроскопии костей или почек в исследованиях токсичности и канцерогенности при многократном введении на крысах в течение 26 недель, проведенных с биктегравиром, а также на (как утверждается) приемлемых данных о клинической безопасности биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин (B/F/TAF) для почек и костей.

### Генотоксичность

**Бигтагревир**

Несмотря на осадок и токсичность, в пробе Эймса не наблюдалось увеличения числа ревертантных колоний. В тесте на хромосомные аберрации наблюдается увеличение количества полиплоидных клеток, и причина этого явления до конца не выяснена. Однако увеличения количества клеток с хромосомными аберрациями или эндоредупликацией не наблюдается. Никакого эффекта *in vivo* не наблюдалось при оценке микроядер при дозах, в 29 раз превышающих концентрацию после клинического введения FDC B/F/TAF, и поэтому его можно рассматривать как негенотоксичный.

**Тенофовира алафенамид/ Эмтрицитабин**

FTC и тенофовира алафенамид не проявили мутагенность или кластогенность в обычных анализах генотоксичности.

### Канцерогенность

**Бигтагревир**

Трансгенная модель Tg-rasH2 приемлема для регуляторных органов в качестве альтернативы стандартному долгосрочному исследованию на мышах (Выводы и рекомендации CHMP SWP по использованию генетически модифицированных животных моделей для оценки канцерогенности, CPMP/SWP/2592/02 Rev, июнь 2004). BIC не вызывал значительного канцерогенного ответа у этой животной модели при экспозиции, в 15 раз превышающей клинические уровни экспозиции. Можно отметить, что вызывающие опасения данные наблюдались в исследовании канцерогенности крыс (опухоли со статистически значимым увеличением у пролеченных крыс) в дополнение к карциноме, наблюдаемой в 26-недельном исследовании у крыс, не обратимой гиперплазии в 39-недельном исследовании у обезьян, отсутствию основного человеческого метаболита M20 у ТГ мышей в исследовании канцерогенности и увеличению комбинированных опухолей b-гемангиомы/гемангиосаркомы селезенки/мочевого пузыря/матки/влагалища, при средней дозе в исследовании карциномы у ТГ мышей. Однако опухоли, наблюдаемые в исследовании канцерогенности на крысах, были сопоставимы с ретроспективными контрольными данными.

В таблице 3-4 представлены данные исследований токсичности и канцерогенности биктагревира [15].

Таблица ‑. Относительная экспозиция в исследованиях токсичности и канцерогенности при повторном введении.

| **Вид** | **Продолжительность исследования**  **(№ исследования)** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC0-24h^**  **(мкг ч/мл)** | **Отношение экспозиции#** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши ((дикий тип) RasH2) | 4 недели (TX-141-2042) | 30 | 629 | 6 |
| 100 | 1180 | 12 |
| 1000 | 2330 | 23 |
| Мыши (RasH2) | 26 недель (TX-141-2047) | 5/10  (Самцы/самки) | 190/341 | 2/3 |
| 15/30  (Самцы/самки) | 526/861 | 5/8 |
| 100/300  (Самцы/самки) | 1560/2340 | 15/23 |
| Крысы (Wistar) | 2 недели (TX-141-2029) | 10 | 1160 | 11 |
| 30 | 1790 | 18 |
| 100 | 2555 | 25 |
| 300 | 2970 | 29 |
| 26 недель (TX-141-2031) | 5 | 873 | 9 |
| 30 | 1960 | 19 |
| 300 | 3250 | 32 |
| 104 недели (TX-141-2040) | 2 | 594 | 6 |
| 10 | 1360 | 13 |
| 300 | 3180 | 31 |
| **Обезьяны** (Cynomolgus) | 2 недели (TX-141-2031) | 30 | 212 | 2 |
| 100 | 324 | 3 |
| 1000 | 1090 | 11 |
| 39 недель (TX-141-2032) | 30 | 251 | 2 |
| 200 | 709 | 7 |
| 1000 | 1600 | 16 |
| **Человек**  (Популяционная ФК) | (QP-2017-1010) | 50 мг/сут | 102 | - |
| **Примечания:**  *# =* AUC0-24 ч в плазме животного:человека; ^ = данные приведены для представителей обоих полов, объединенных во время последнего отбора образца, если не указано иное. ФК = фармакокинетика. | | | | |

### Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

**Бигтагревир**

У крыс BIC не влиял на фертильность и раннее эмбриональное развитие при пределе экспозиции, в 22 раза превышающем клиническую экспозицию у человека в 50 мг на основе AUC. Что касается эмбрио-фетального развития у крыс, BIC не влиял на имплантацию, процент предимплантационных потерь, размер помета, число живых плодов, раннюю резорбцию или процент постимплантационной гибели плодов.

Было продемонстрировано, что BIC не обладает эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом у кроликов при пределе экспозиции на уровне NOAEL, который в 0,59 раза превышает клиническую экспозицию для человека в 50 мг на основе AUC. Высокий уровень дозы вызывал некоторую токсичность для беременных самок, о чем, в частности, свидетельствовало значительное снижение массы тела и аборт у 2 самок.

При исследовании пренатального и постнатального развития у крыс, ни на одном уровне дозировки во время исследования не было отмечено никаких эффектов, связанных с испытуемым препаратом, и что NOEL для системной токсичности для беременных самок F0 и неонатальной/эмбриофетальной токсичности F1, системной токсичности для родителей и репродуктивной токсичности, а также неонатальной/ранней постнатальной токсичности F2 составляет 300 мг/кг/день.

Проведено исследование эмбриофетального развития с определением диапазона доз биктагревира (GS-9883-01) при пероральном введении через зонд на крысах (исследование № TX-141-2034, таблица 3-5), NOAEL по результатам окончательного исследования: 300 мг/кг/день. Предел безопасности: 36 [14].

Таблица ‑. Токсикокинетические параметры для GS-9883 в плазме беременных крыс DG7 и DG17.

| **Интервал** | **Дозовая группа** | **Дозировка**  **(мг/кг/день)** | **Cmax**  **(нг/мл)** | **Tmax**  **(ч)** | **AUC0-t**  **(нг∙ч/мл)** | **Clast**  **(нг/мл)** | **Tlast**  **(ч)** | **КН** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2 | 5 | 27200 | 6,00 | 464000 | 15300 | 24,0 | Н/П |
| DG 7 | 3 | 30 | 94800 | 6,00 | 1940000 | 55200 | 24,0 | Н/П |
|  | 4 | 300 | 171000 | 6,00 | 3360000 | 104000 | 24,0 | Н/П |
|  | 2 | 5 | 80100 | 6,00 | 1630000 | 63800 | 24,0 | 3,51 |
| DG 17 | 3 | 30 | 164000 | 6,00 | 3080000 | 88900 | 24,0 | 1,58 |
|  | 4 | 300 | 180000 | 0,500 | 3650000 | 127000 | 24,0 | 1,08 |
| **Примечания:**  НП = не применимо; КН = коэффициент накопления | | | | | | | | |

В таблице 3-6 представлены данные исследования TX-141 – 2038 эмбриофетального развития с определением диапазона доз GS-9883-01 при пероральном введении через зонд на кроликах NOAEL по результатам окончательного исследования: 300 мг/кг/день. Токсичность для матери и плода, включая аборты при высокой дозе. Предел безопасности 0,59 [14].

Таблица ‑. Токсикокинетические параметры для GS-9883 в плазме беременных кроликов DG7 и DG19.

| **Интервал** | **Дозовая группа** | **Уровень дозы (мг/кг/день)** |  | **Cmax**  **(нг/мл)** | **Tmax**  **(ч)** | **AUC0-t (нг∙ч/мл)** | **Clast (нг/мл)** | **Tlast**  **(ч)** |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **DG7** | 2 | 100 | Среднее значение | 3410 | 3,33 | 17000 | 1550 | 6,67 |  |
|  |  | СО | 873 | 1,15 | 9000 | 395 | 2,31 |  |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |  |
| 3 | 300 | Среднее значение | 4080 | 10,7 | 62500 | 3070 | 20,0 |  |
|  |  | СО | 378 | 11,5 | 29200 | 1720 | 6,93 |  |  |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |  |  |
| 4 | 1000 | Среднее значение | 9620 | 17,3 | 146000 | 8610 | 24,0 |  |  |
|  |  | СО | 1440 | 11,5 | 32700 | 3190 | 0 |  |  |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | **КН** |
| **DG19** | 2 | 100 | Среднее значение | 3960 | 4,00 | 38500 | 1420 | 16,0 | 3,45 |
|  |  | СО | 317 | 0 | 9300 | 374 | 6,93 | 3,38 |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 3 | 300 | Среднее значение | 4050 | 2,75 | 60300 | 1510 | 24,0 | 1,23 |
|  |  | СО | 458 | 2,17 | 9790 | 435 | 0 | 0,869 |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 4 | 1000 | Среднее значение | 11000 | 3,33 | 138000 | 4600 | 24,0 | 0,979 |
|  |  | СО | 1110 | 4,04 | 25800 | 2080 | 0 | 0,298 |
|  |  | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| **Примечания:**  КН = коэффициент накопления ([AUC0-t DG 19] / [AUC0-t DG 7]) | | | | | | | | | |

В таблице 3-7 представлены данные опорных исследований репродуктивной токсичности биктагревира [15].

Таблица ‑. Относительная экспозиция в опорных исследованиях репродуктивной токсичности биктагревира.

| **Вид** | **Исследование (исследование №)** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC0-24 ч**  **(мкг ч/мл)** | **Отношение экспозиции#** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы (SD) | Фертильность (TX-141-2039) | 5 | 580\* | 6 |
| 30 | 1790\* | 25 |
| 300 | 2970\* | 29 |
| Эмбриофетальное развитие (TX-141-2036) | 5 | 1630 | 16 |
| 30 | 3080 | 30 |
| 300 | 3650 | 36 |
| Пре- и постнатальное развитие (TX-141-2045) | 2 | 335 | 3 |
| 10 | 1170 | 11 |
| 300 | 3100 | 30 |
| Кролики (NZW) | Эмбриофетальное развитие (опорное TX-141-2037) | 100 | 39 | 0,4 |
| 300 | 60 | 0,6 |
| 1000 | 138 | 1,4 |
| **Примечания:**  \* На основе токсикокинетических данных 2-недельного исследования токсичности при многократном введении TX-141-2029; # = сравнения AUC0-24h | | | | |

**Тенофовира алафенамид/Эмтрицитабин**

В стандартных исследованиях токсичности FTC для репродукции и эмбрионального развития не было выявлено особой опасности для человека. Поскольку после введения тенофовира алафенамида экспозиция тенофовира у крыс и мышей ниже, чем при применении тенофовира дизопроксила фумарата, пери- и постнатальное исследование на крысах проводилось только для тенофовира дизопроксила фумарата. В стандартных исследованиях токсичности для репродукции и эмбрионального развития не было выявлено особой опасности для человека. Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах не показали влияния на спаривание, фертильность, беременность или параметры плода. Тем не менее, тенофовира дизопроксила фумарат снижал индекс жизнеспособности и вес детенышей в исследовании пери-постнатальной токсичности при дозах, токсичных для беременной самки.

### Исследование токсичности на неполовозрелых животных

Исследования токсичности BIC, FTC или TAF на неполовозрелых животных не проводились. Такой подход является приемлемым, так как в настоящее время заявленные указания к применению BIC/FTC/TAF ограничивается взрослой популяцией.

### Местная переносимость

**Бигтагревир**

BIC может считаться неразъедающим и нераздражающим по результатам исследования на модели кожи *in vitro* EpiDerm.

**Тенофовира алафенамид/Эмтрицитабин**

Специфических исследований местной переносимости FTC не проводилось, а в исследованиях токсичности при многократном введении особых осложнений не наблюдалось. В анализе прозрачности / непрозрачности бычьей роговицы (BCOP) TAF вызывал *in vitro* раздражающее действие на уровне 21,0 ± 8,7 при 4-часовой инкубации и был признан не вызывающим разъедания/сильного раздражения глаз.

В исследовании кожного раздражения у кроликов животным однократно в течение 4 часов полуокклюзионно вводили через кожу примерно 0,5 г TAF и наблюдали в течение 4 дней (номер исследования: TX-120-2011). На протяжении всего исследования ни у одного животного не наблюдалось местной кожной реакции. Индекс первичного раздражения был рассчитан как 0,0; TAF был классифицирован как «не раздражающий». Потенциал аддитивных эффектов для трех агентов в FDC B/F/TAF минимален.

### Иммунотоксичность

Специфических исследований иммунотоксичности для BIC и TAF не проводилось, и особых осложнений в исследованиях токсичности при многократном введении не наблюдалось. Было проведено исследование иммунотоксичности FTC, в ходе которого не было выявлено влияния на иммунную систему на основе реакции антител IgM у крыс на эритроциты овец при дозах до 1000 мг/кг/день.

### Антигенность

**Бигтагревир**

BIC не является потенциальным кожным сенсибилизатором.

**Тенофовира алафенамид/Эмтрицитабин**

Специфических исследований антигенности FTC не проводилось, и особых осложнений в исследованиях токсичности при многократном введении не наблюдалось. Самкам мышей вводили TAF (GS-7340-03) в количестве 10, 25 или 50% мас./об. Животным вводили TAF путем ежедневного нанесения 25 мкл препарата в соответствующей концентрации или контроля (носителя или положительного контроля) на дорсальную поверхность обоих ушей в течение 3 дней подряд. Пролиферативную реакцию клеток лимфатических узлов (LNC) из дренирующих ушных лимфатических узлов оценивали через 5 дней после первоначального применения путем измерения включения 3H-метилтимидина (3HTdR) методом β-сцинтилляционного подсчета суспензий LNC. Реакцию выражали как количество радиоактивных распадов в минуту на лимфатический узел (dpm/узел) и как отношение включения 3HTdR в LNC исследуемых узлов по отношению к зарегистрированному для контрольных узлов (соотношение тест/контроль), обозначаемое как SI. Испытуемое вещество считается сенсибилизатором, если хотя бы одна концентрация химического вещества имеет показатель SI, равный 3 или более. SI, полученный для 10%, 25% и 50% мас./об., составлял 0,9, 1,0 и 1,0 соответственно; это указывает на то, что TAF не проявлял способности вызывать сенсибилизацию кожи. Было определено, что значение EC3 («оценочная концентрация для 3» представляет собой концентрацию испытуемого вещества, которая приводит к SI 3 при оценке локальных лимфатических узлов (LLNA)) превышает 50% масс./об. SI для положительного контрольного вещества гексилкоричного альдегида составил 6,3, что демонстрирует достоверность этого исследования.

### . Примеси

Примеси и продукты разложения в лекарственных субстанциях BIC, FTC или TAF были идентифицированы и квалифицированы в ходе токсикологических исследований.

### Фототоксичность

**Бигтагревир**

Источники облучения, используемые в исследовании *in vitro* с положительными результатами и исследовании *in vivo* с отрицательными результатами, различаются. Спектры излучения источника света, используемого для исследования *in vitro*, начинаются с 300–310 нм, тогда как спектры источника света, используемого для исследования *in vivo*, начинаются с 310–320 нМ. В результате получается, что поглощение BIC в значительной степени эквивалентно между 290 и 320 нм, и животные получали достаточную экспозицию BIC в исследовании *in vivo*.

**Тенофовира алафенамид/Эмтрицитабин**

Фумарат FTC и TAF не поглощает свет в диапазоне естественного солнечного света; поэтому исследования фототоксичности не считаются необходимыми для FTC или TAF.

### Другие исследования токсичности

**Тенофовира алафенамид — костный метаболизм**

Было проведено три не соответствующих требованиям GLP исследования на крысах и одно соответствующее требованиям GLP исследование на собаках, для оценки способности TAF изменять костный метаболизм.

Самцам крыс вводили 400 мг/кг TAF перорально через желудочный зонд ежедневно в течение 6 дней. Одно животное подверглось травме, не связанной с лекарствами (номер исследования: R990177). Результаты этого исследования показали, что TAF оказывает влияние на отдельные параметры мочи и сыворотки. Из-за отсутствия строгого статистического сравнения с контролями и отсутствия корреляции между данными интерпретация общей токсичности невозможна.

Во втором исследовании оценивали дополнительную дозу. В этом исследовании изучались изменения маркеров гомеостаза кальция у самцов крыс Sprague-Dawley после перорального введения TAF один раз в день. Животным вводили 100 или 400 мг/кг TAF перорально через желудочный зонд в дни 0, 1, 2, 3, 4 и 5. Результаты показали, что ежедневное введение TAF крысам в течение 6 дней изменяет уровни витамина D, кальция и фосфатов в плазме, а также экскрецию кальция с мочой. Утверждается, что механистическая основа этих изменений и их биологические взаимосвязи с точки зрения причины и следствия неизвестны.

Собаки получали перорально дозы 37,5 или 75 мг/кг/день TAF в течение 5 дней (1/доза). При средних значениях ионизированного кальция или N-телопептида не наблюдалось биологически важных изменений. Средняя концентрация кальцитриола в сыворотке (1,25-дигидроксихолекальциферол) снижалась примерно на 68% при применении обеих доз. Средняя концентрация 25-гидроксивитамина D (25-гидроксихолекальциферола) в сыворотке снижалась примерно на 35% и 33% при дозах 37,5 и 75 мг/кг/день. Поражения желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся некрозом эпителиальных клеток, регенеративной гиперплазией и образованием кист, были преимущественно распространены у животных при дозе 75 мг/кг/день. Истощение лимфоидных клеток было отмечено в лимфатических узлах, тимусе и миндалинах у животных при дозе 75 мг/кг/день. Гиперплазия желчных протоков и перипортальное воспаление наблюдались при обеих дозах.

**Тенофовира алафенамид — функция почек**

Поисковое исследование было проведено на крысах SD для оценки параметров функций почек. Животным давали однократную дозу 100 или 1000 мг/кг/день TAF перорально. Выделение кальция с мочой увеличивалось при дозе 1000 мг/кг/день, что коррелировало с увеличением концентрации кальция в сыворотке крови и указывало на функционирование почек, направленное на снижение кальциевой нагрузки в сыворотке крови.

## Обсуждение доклинических данных

**Фармакология**

Вместе с этой заявкой не было представлено никаких новых доклинических фармакологических исследований F и TAF. Исследования, которые свидетельствуют в пользу использования этих веществ, хорошо известны. В исследованиях второстепенных фармакодинамических свойств или фармакологической безопасности BIC нет результатов, которые следовало бы учитывать при оценке безопасности, и, следовательно, нет результатов исследований второстепенных фармакодинамических свойств или фармакологической безопасности, которые следовало бы учитывать конкретно при оценке безопасности трехкомпонентной комбинации.

**Фармакокинетика**

ФК однократной дозы BIC была определена на крысах, собаках и обезьянах. У крыс, самки имели более высокие значения Cmax и AUC0-24 BIC, чем самцы, с 2-3-кратными различиями в зависимости от пола на 90-й и 181-й дни исследования для животных, которым вводили высокую дозу (300 мг/кг/день). У самок крыс, которым вводили низкую дозу (5 мг/кг/день), наблюдали накопление (примерно 3-кратное).

Биктегравир быстро всасывался после приема перорального раствора, достигая максимальных концентраций в плазме (Cmax) в течение 4 часов после приема дозы, он характеризуется широким и быстрым распределением, при очень медленной элиминации. Пероральная биодоступность раствора BIC была от умеренной до высокой (от 42% до 74%). Несмотря на то, что сульфатный конъюгат гидроксилированного BIC (М20) присутствовал в организме человека в более высоких концентрациях, чем у других видов (20,1 % у человека по сравнению с 11,3 % у крыс и 0,77 % у обезьян), экспозиция М20 у крыс оценивается примерно в 9 раз выше, чем наблюдаемая экспозиция у человека при клинической дозе 50 мг, поэтому дальнейшая доклиническая характеристика в соответствии с ICH M3 (R2) не требуется. Данные о метаболизме у кроликов отсутствуют. Вместе с этой заявкой не было представлено никаких новых доклинических исследований фармакокинетики FTC или TAF. В этих исследованиях фармакокинетики не было данных, которые следовало бы конкретно учитывать при оценке безопасности трехкомпонентной комбинации.

**Токсикология**

Пероральная токсичность BIC изучалась на крысах и обезьянах при сроках терапии до 39 недель. Также проводилось предварительное исследование канцерогенности на трансгенных мышах продолжительностью до 4 недель.

У крыс не наблюдалось значительного эффекта при дозах до 300 мг/кг/сутки в течение 26 недель. BIC индуцировал высокую гепатотоксичность (гиперплазия желчных протоков, гипертрофия гепатоцитов, регенеративная гиперплазия, инфильтрат нейтрофилов) с повышенной активностью АЛТ у обезьян, которая сохранялась в фазе восстановления при высокой дозе 1000 мг/кг/день. Нет прямых доказательств того, что гепатобилиарные симптомы, наблюдаемые в исследовании хронической токсичности при введении биктегравира обезьянам-циномолгусам являются значимыми или релевантными для человека.

Неклинические данные по эмтрицитабину не указывают на особую опасность для человека, исходя из стандартных исследований токсичности при многократном введении. Связанные с лечением эффекты были ограничены только группами с высокими дозами и включали изменения параметров эритроцитов (RBC). Неклинические исследования тенофовира алафенамида на крысах и собаках показали, что кости и почки являются основными органами-мишенями с точки зрения токсичности.

BIC, FTC и тенофовира алафенамид не проявили мутагенность или кластогенность в обычных анализах генотоксичности. В стандартных исследованиях канцерогенного потенциала F или TDF не было выявлено особой опасности для человека. BIC не вызывал значительного канцерогенного ответа у трансгенных мышей или у крыс при экспозиции, в 15 и 21 раз выше клинических уровней экспозиции, соответственно.

Исследования биктегравира на животных не выявили признаков тератогенности или влияния на репродуктивную функцию. У потомства самок крыс и кроликов, получавших биктегравир во время беременности, не наблюдалось токсикологически значимого воздействия на конечные точки развития.

Во всех доклинических исследованиях не было других результатов, которые следовало бы учитывать при оценке безопасности трехкомпонентной комбинации.

**Оценка риска для окружающей среды**

Исследования для BIC продолжаются, и их результаты будут представлены после регистрации. Нет никаких препятствий для одобрения BIC/F/TAF с неклинической точки зрения.

### Список литературы

1. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl) adenine (PMPA), Bis(isopropyloxymethylcarbonyl) PMPA. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(3):612–7.
2. Schinazi RF, McMillan A, Cannon D, Mathis R, Lloyd RM, Peck A, Sommadossi JP, St Clair M, Wilson J, Furman PA, et al. Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Nov;36(11):2423-31. doi: 10.1128/AAC.36.11.2423. PMID: 1283296; PMCID: PMC284347.
3. Condreay LD, Jansen RW, Powdrill TF, Johnson LC, Selleseth DW, Paff MT, Daluge SM, Painter GR, Furman PA, Ellis MN, et al. Evaluation of the potent anti-hepatitis B virus agent (-) cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine in a novel in vivo model. Antimicrob Agents Chemother. 1994 Mar;38(3):616-9. doi: 10.1128/AAC.38.3.616. PMID: 7515609; PMCID: PMC284508.
4. Wilson JE, Martin JL, Borroto-Esoda K, Hopkins S, Painter G, Liotta DC, Furman PA. The 5'-triphosphates of the (-) and (+) enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine equally inhibit human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Aug;37(8):1720-2. doi: 10.1128/AAC.37.8.1720. PMID: 7692813; PMCID: PMC188052.
5. Liotta DC, Painter GR. Discovery and Development of the Anti-Human Immunodeficiency Virus Drug, Emtricitabine (Emtriva, FTC). Acc Chem Res. 2016;49(10):2091-2098. doi: 10.1021/acs.accounts.6b00274. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27704821; PMCID: PMC5777139.
6. Schinazi RF, Boudinot FD, Ibrahim SS, Manning C, McClure HM, Liotta DC. Pharmacokinetics and metabolism of racemic 2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine in rhesus monkeys. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Nov;36(11):2432-8. doi: 10.1128/AAC.36.11.2432. PMID: 1336946; PMCID: PMC284348.
7. Birkus G, Kutty N, He GX, Mulato A, Lee W, McDermott M, Cihlar T. Activation of 9-[(R)-2-[[(S)-[[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino] phenoxyphosphinyl]-methoxy]propyl]adenine (GS-7340) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases. Mol Pharmacol. 2008 Jul;74(1):92-100. doi: 10.1124/mol.108.045526. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18430788.
8. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl) adenine (PMPA), Bis(isopropyloxymethylcarbonyl) PMPA. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(3):612–7.
9. J.M. Cherrington, S.J.W. Allen, N. Bischofberger, M.S. Chen Kinetic interaction of the diphosphate of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and other anit-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerase α, β and γ Antivir. Chem. Chemother., 6 (1995), pp. 217-221
10. [G. Birkuš](mailto:G. Birkuš), [M. Hájek](https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.46.5.1610-1613.2002#con2), [P. Kramata](https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.46.5.1610-1613.2002#con3), [I. Votruba](https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.46.5.1610-1613.2002#con4), [A. Holý](https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.46.5.1610-1613.2002#con5), [B. Otová](https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.46.5.1610-1613.2002#con6)Tenofovir Diphosphate Is a Poor Substrate and a Weak Inhibitor of Rat DNA Polymerases α, δ, and ε, [ASM Journals](https://journals.asm.org/) [Antimicrobial Agents and Chemotherapy](https://journals.asm.org/journal/aac) [Vol. 46, No. 5](https://journals.asm.org/toc/aac/46/5)
11. Stray KM, Park Y, Babusis D, Callebaut C, Cihlar T, Ray AS, Perron M. Tenofovir alafenamide (TAF) does not deplete mitochondrial DNA in human T-cell lines at intracellular concentrations exceeding clinically relevant drug exposures. Antiviral Res. 2017 Apr;140:116-120. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.014. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28131805.
12. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf>, стр.25-26
13. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf>, стр.8
14. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210251Orig1s000MultidisciplineR.pdf>
15. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>.

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-BCT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-BCT, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Биктарви® (МНН: биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания), которому PT-BCT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. Имеются незначительные отличия в составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина.

Клиническая разработка биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с вирусом ВИЧ-1, исследования фармакокинетики у здоровых доюровольцев и у особых групп пациентов, исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина.

В феврале 2018 года [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) был одобрен для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов в США, затем и в Европейском Союзе в июне 2018 года. [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) получил широкое признание у международного медицинского сообщества и с 2020 года одобрен в России для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых.

Позднее показания для применения лекарственного препарата [Биктарви](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy)®были расширены - он стал доступен для лечения ВИЧ-1 инфекции не только у взрослых, но и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, [эмтрицитабину](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2247) или [тенофовиру](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2122). МЗ Российской Федерации официально обновило инструкцию по медицинскому применению препарата [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy)  19 мая 2021 года.

Доза биктагревира 50 мг была выбрана для комбинации B/F/TAF на основании исследования однократных нарастающих доз (5, 25, 50, 100, 300 или 600 мг) и многократные нарастающих доз (5, 25, 50, 100 или 300 мг один раз в сутки в течение 7 дней) BIC в виде монотерапии; схема хорошо переносилась здоровыми участниками, и было подтверждено отсутствие лекарственного взаимодействия между BIC и F/TAF.

Эффективность и безопасность [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) у ВИЧ-1-инфицированных, ранее не получавших лечения взрослых основаны на 48-недельных и 144-недельных данных двух двойных слепых рандомизированных контролируемых по активному препарату исследований, GS-US-380-1489 (n = 629) и GS-US-380-1490 (n = 645). Кроме того, доступны дополнительные данные об эффективности и безопасности для взрослых пациентов, получавших [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy)  по открытой схеме в течение дополнительных 96 недель после 144-й недели в необязательной дополнительной фазе этих исследований (n = 1025).

Эффективность и безопасность [Биктарви®](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy) у взрослых с вирусологической супрессией ВИЧ-1 основаны на 48-недельных данных рандомизированного двойного слепого контролируемого по активному препарату исследования GS-US-380-1844 (n = 563); и открытого рандомизированного контролируемого по активному препарату исследования, GS-US-380-1878 (n = 577).

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований фазы II и III с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

Большое количество данных указывает на то, что биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникновения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных).

Свойства фармакокинетики и фармакодинамики эмтрицитабина и тенофовира алафенамида оценивались в рамках их программ разработки. Поэтому текущий обзор сосредоточен на обсуждении ФК/ФД свойств биктагревира в рамках использования B/F/TAF.

## Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические свойства биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина оценивались у взрослых, не инфицированных ВИЧ-1, и у взрослых, инфицированных ВИЧ-1 и в особых группах взрослых пациентов. Исследованы взаимодействия, данные представлены в таблице 4-1 [1].

Таблица ‑. Представленные фармакокинетические исследования.

| **Раздел ФК** | **Подраздел** | **Идент. № исследования** | **\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| ФК у здоровых взрослых | Относительная биодоступность | GS-US-141-1233 | Относительная биодоступность комбинированного препарата с установленной дозой и свободной комбинации препаратов и эффект приема пищи |
| Разовые и многократные нарастающие дозы | GS-US-141-1218 | ФК BIC после однократного и многократного нарастающего перорального введения доз BIC и потенциал лекарственных взаимодействий между BIC и FTc/tAF |
| С акцентом на оценку интервала QT | GS-US-141-1480 | Влияние BIC на интервал QT/QTc и ФК терапевтических и сверхтерапевтических доз |
| Баланс масс | GS-US-141-1481 | Баланс масс BIC после введения однократной пероральной дозы радиоактивно меченого (14C)-BIC |
| ФК в особых группах пациентов | Целевая группа пациентов§ | GS-US-141-1219 | Безопасность, фармакокинетика и противовирусная активность BIC у ВИЧ-1-инфицированных пациентов |
| Пациенты с нарушением функции печени | GS-US-141-1478 | Фармакокинетический профиль однократной пероральной дозы 75 мг BIC у пациентов с умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми участниками из контрольной группы |
| Нарушение функции почек | GS-US-141-1479 | ФК BIC после однократного перорального приема дозы 75 мг у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и соответствующих здоровых участников из контрольной группы |
| Другие особые группы пациентов | GS-US-380-1991 | ФК BIC, FTC, TAF и TFV для здоровых японцев и европеоидов |
| ФК взаимодействия | ATV, COBI, RIF, VORI, DRV | GS-US-141-1485 | Эффект смешанного  ингибирования UGT1A1/CYP3A4 на ФК BIC |
| MDZ | GS-US-380-4270 | Влияние комбинированного препарата с установленной дозой B/F/TAF на ФК субстрата CYP3A, MDZ |
| LDV/SOFC | GS-US-380-1761 | Взаимодействие между B/F/TAF и LDV/SOF |
| SOF/VEL/VOX | GS-US-380-1999 | ФК равновесного состояния BIC, FTC, TAF и TFV после введения SOF/VEL/VOX |
| Метформин | GS-US-380-3908 | ФК метформина после одновременного применения комбинированного препарата с установленной дозой B/F/TAF в равновесном состоянии |
| Антациды, препараты кальция или железа | GS-US-380-3909 | Влияние одновременного приема антацидов, препаратов кальция или железа с комбинированным препаратом с установленной дозой B/F/TAF |
| Анализ популяционной ФК | Здоровые участники и целевая группа пациентов | QP-2017-1010 BIC Population PK | Популяционная ФК BIC с использованием данных, собранных в восьми клинических исследованиях. |
| QP-2017-1012 TAF PopPK | Популяционная ФК TAF по результатам 12 клинических исследований |
| Другое | QP 2015-1001 DDI | Количественный анализ и прогнозирование лекарственных взаимодействий BIC |
| **Примечания:**  \* Указывает основную ФК цель исследования.  § Пациенты, которые имели бы право на получение препарата, если бы его одобрили по предлагаемому показанию.  ATV = атазанавир;  COBI = кобицистат;  DRV = дарунавир;  LDV = ледипасвир;  MDZ = мидазолам;  QT = электрокардиографический интервал между началом волны Q и окончанием волны T, представляющий собой продолжительность деполяризации и последующей реполяризации желудочков;  QTc = интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений; RIF = рифампин;  SOF = софосбувир;  TFV = тенофовир;  VEL = велпатасвир;  VORI = вориконазол;  VOX = воксилапревир. | | | |

**Всасывание**

Биктегравир абсорбируется после перорального приема, при этом пиковые концентрации в плазме достигаются через 2,0–4,0 часа после приема биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин (B/F/TAF). Что касается приема натощак, прием B/F/TAF с пищей с умеренным (~600 ккал, 27% жира) или высоким (~800 ккал, 50% жира) содержанием жира приводил к повышению AUC биктегравира (24%). Это незначительное изменение не считается клинически значимым, и B/F/TAF можно принимать независимо от приема пищи.

После перорального приема B/F/TAF независимо от приема пищи у ВИЧ-1-инфицированных взрослых средние фармакокинетические параметры (КВ%) биктегравира при многократном приеме составляли Cmax = 6,15 мкг/мл (22,9%), AUCtau = 102 мкг·ч/мл (26,9%), а Ctrough = 2,61 мкг/мл (35,2%).

Эмтрицитабин быстро и экстенсивно абсорбируется после перорального приема, при этом пиковые концентрации в плазме достигаются через 1,5–2,0 часа после приема B/F/TAF. Средняя абсолютная биодоступность эмтрицитабина из твердых капсул по 200 мг составила 93%. Системная экспозиция эмтрицитабина не изменялась при приеме эмтрицитабина с пищей, а B/F/TAF можно принимать независимо от приема пищи.

После перорального приема B/F/TAF независимо от приема пищи у инфицированных ВИЧ-1 взрослых средние (КВ%) фармакокинетические параметры эмтрицитабина при многократном приеме составляли Cmax = 2,13 мкг/мл (34,7%), AUCtau = 12,3 мкг·ч/мл (29,2%), а Ctrough = 0,096 мкг/мл (37,4%).

Тенофовира алафенамид быстро абсорбируется после перорального приема, при этом пиковые концентрации в плазме достигаются через 0,5–2,0 часа после приема B/F/TAF. Что касается приема натощак, прием тенофовира алафенамида с пищей с умеренным (~600 ккал, 27% жира) или высоким (~800 ккал, 50% жира) содержанием жира приводил к повышению AUClast на 48 и 63% соответственно. Это незначительное изменение не считается клинически значимым, и B/F/TAF можно принимать независимо от приема пищи.

После перорального приема B/F/TAF независимо от приема пищи у инфицированных ВИЧ-1 взрослых средние (КВ%) фармакокинетические параметры тенофовира алафенамида составили Cmax = 0,121 мкг/мл (15,4%), а AUCtau = 0,142 мкг·ч/мл (17,3%) [2].

**Распределение**

*In vitro* связывание биктегравира с белками плазмы крови человека составляло > 99% (свободная фракция ~0,25%). Соотношение концентраций биктегравира в крови и плазме человека *in vitro* составляло 0,64.

*In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляло <4% и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. При максимальной концентрации в плазме среднее отношение концентраций эмтрицитабина в плазме и в крови составляло ~ 1,0, а среднее отношение концентраций эмтрицитабина в сперме и в плазме составляло ~ 4,0.

*In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы крови человека составляет <0,7% и не зависит от концентрации в диапазоне 0,01–25 мкг/мл. *Ex vivo* связывание тенофовира алафенамида с белками плазмы крови человека в образцах, полученных в ходе клинических исследований, составляло примерно 80% [3].

**Метаболизм**

Метаболизм является основным путем выведения биктегравира в организме человека. Исследования фенотипирования *in vitro* показали, что биктегравир в основном метаболизируется CYP3A и UGT1A1. После однократного перорального приема [14C]-биктегравира ~60% дозы, полученной из кала, содержали неизмененное исходное вещество, десфторгидрокси-BIC-цистеин-конъюгат, и другие второстепенные окислительные метаболиты. Тридцать пять процентов принятой дозы было выделено из мочи и состояло в основном из глюкуронида биктегравира и других второстепенных окислительных метаболитов и их конъюгатов II фазы. Почечный клиренс неизмененного исходного вещества был минимальным.

После приема [14C]-эмтрицитабина препарат полностью выделялся с мочой (~86%) и калом (~14%). Тринадцать процентов дозы выделялось с мочой в виде трех предполагаемых метаболитов. Метаболизм эмтрицитабина включает окисление его тиольной части с образованием 3'-сульфоксидных диастереомеров (около 9% от дозы) и конъюгирование с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (около 4% от дозы). Других метаболитов не выявлено.

Метаболизм является основным путем элиминации тенофовира алафенамида у людей, на его долю приходится > 80% пероральной дозы. Исследования *in vitro* показали, что тенофовира алафенамид метаболизируется до тенофовира (основного метаболита) с помощью катепсина А в МКПК (в т.ч. в лимфоцитах и других клетках-мишенях ВИЧ) и макрофагах; а также с помощью карбоксилэстеразы-1 в гепатоцитах. *In vivo* тенофовира алафенамид гидролизуется в клетках с образованием тенофовира (основного метаболита), который фосфорилируется до активного метаболита, тенофовира дифосфата. В клинических исследованиях на людях пероральная доза тенофовира алафенамида 25 мг приводила к повышению концентрации тенофовира дифосфата в МКПК > в 4 раза и к снижению концентрации тенофовира в плазме > 90% по сравнению с пероральной дозой 245 мг тенофовира дизопроксила [3].

**Выведение**

Биктегравир выводится преимущественно за счет метаболизма в печени. Почечная экскреция неизмененного биктегравира является второстепенным путем (~1% дозы). Период полувыведения биктегравира из плазмы крови составлял 17,3 часа.

Эмтрицитабин в основном выводится почками за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Период полувыведения эмтрицитабина из плазмы крови составляет приблизительно 10 часов.

Тенофовира алафенамид выводится после его метаболизма до тенофовира. Средний период полувыведения тенофовира алафенамида и тенофовира составляет 0,51 и 32,37 часа соответственно. Тенофовир выводится почками за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Почечная экскреция неизмененного тенофовира алафенамида является второстепенным путем, при этом с мочой выводится менее 1% дозы [4].

**Линейность фармакокинетики**

Фармакокинетика многократного введения биктегравира пропорциональна дозе в диапазоне доз от 25 до 100 мг. Фармакокинетика многократного введения эмтрицитабина пропорциональна дозе в диапазоне доз от 25 до 200 мг. Экспозиция тенофовира алафенамида пропорциональна дозе в диапазоне доз от 8 до 125 мг [4].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

*Пациенты с нарушением функции печени*

Клинически значимых изменений фармакокинетики биктегравира у пациентов с умеренным нарушением функции печени не наблюдалось. Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с нарушением функции печени не изучалась; тем не менее эмтрицитабин не подвергается значительному метаболизму в печени, поэтому влияние нарушения функции печени на его метаболизм ограничено. Клинически значимых изменений фармакокинетики тенофовира алафенамида или его метаболита тенофовира у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени не наблюдалось.

*Нарушение функции почек:*

*Тяжелое нарушение функции почек (расчетный клиренс креатинина ≥ 15 и < 30 мл/мин)*

Клинически значимых различий в фармакокинетике биктегравира, тенофовира алафенамида или тенофовира между здоровыми участниками и пациентами с тяжелым нарушением функции почек (расчетный CrCl ≥15 мл/мин и <30 мл/мин) в исследованиях фазы 1 не наблюдалось. В отдельном исследовании фазы 1 монотерапии эмтрицитабином средняя системная экспозиция эмтрицитабина была выше у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (CrCl < 30 мл/мин) (33,7 мкг·ч/мл), чем у пациентов с нормальной функцией почек (11,8 мкг·ч/мл). Безопасность препарата Биктарви®  у пациентов с расчетным клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин и < 30 мл/мин не установлена.

*Терминальная стадия почечной недостаточности (расчетный клиренс креатинина < 15 мл/мин)*

Экспозиция эмтрицитабина и тенофовира у 12 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный CrCl < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, принимавших эмтрицитабин + тенофовира алафенамид в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) в исследовании GS-US-292- 1825, были значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике тенофовира алафенамида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В дополнительной фазе исследования GS-US-292-1825, более низкая Сthrough биктегравира наблюдалась у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, принимавших Биктарви®, при сравнении с пациентами с нормальной функцией почек, но различие не было оценено как клинически значимое. Дополнительных нежелательных реакций у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, в этом исследовании не было обнаружено. Отсутствуют фармакокинетические данные для биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный CrCl <15 мл/мин), не находящихся на постоянном гемодиализе. Безопасность Биктарви® у таких пациентов не установлена.

*Возраст, пол и расовая принадлежность*

Фармакокинетика биктегравира, эмтрицитабина и тенофовира у пожилых людей (≥ 65 лет) практически не оценивалась. В популяционном анализе, в котором были объединены данные, полученные в исследованиях у взрослых, не было выявлено каких-либо клинических различий, связанных с возрастом, полом или расовой принадлежностью, при оценке экспозиции биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида.

*Дети*

Средняя Cmax биктегравира и экспозиция эмтрицитабина и тенофовира алафенамида (AUC и/или Cmax), достигнутые у 50 детей в возрасте от 6 до < 12 лет (≥ 25 кг), которые получали 50 мг/200 мг/25 мг дозы B/F/TAF и у 22 детей в возрасте ≥ 2 лет (от ≥ 14 до <25 кг), которые получали дозу 30 мг/120 мг/15 мг B/F/TAF, в исследовании GS-US-380 -1474, как правило, выше, чем у взрослых. Экспозиция биктегравира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и тенофовира у детей, подростков и взрослых представлена в таблице 4-2 [5].

Таблица ‑. Экспозиция биктегравира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и тенофовира у детей, подростков и взрослых.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Дети в возрасте ≥ 2 лет**  **≥ 14 до < 25 кгa** | **Дети в возрасте от 6 до < 12 лет**  **≥ 25 кга** | **Подростки в возрасте от 12 до < 18 лет**  **≥ 35 кгa** | **Взрослыеb** |
|  | **B/F/TAF**  **(30 мг/120 мг/15 мг)** | **B/F/TAF**  **(50 мг/200 мг/25 мг)** | | |
|  | n = 12 | n = 25 | n = 24 | n = 77 |
| **BIC** |  |  |  |  |
| AUCtau  (нг·ч/мл) | 108364,5 (22,9) | 121034,2 (36,4) | 109668,1 (30,6) | 94227,1 (34,7) |
| Cmax  (нг/мл) | 10040,0 (19,9) | 10988,8 (28,3) | 8087,1 (29,9) | 6801,6 (30,1) |
| Ctau  (нг/мл) | 1924,5 (78,3)c | 2366,6 (78,8)d | 2327,4 (48,6) | 2256,7 (47,3)g |
| **FTC** |  |  |  |  |
| AUCtau  (нг·ч/мл) | 14991,2 (21,9) | 17565,1 (36,9) | 13579,1 (21,7) | 12293,6 (29,2) |
| Cmax  (нг/мл) | 3849,2 (34,7) | 3888,4 (31,0) | 2689,2 (34,0) | 2127,0 (34,7) |
| Ctau  (нг/мл) | 210,3 (242,9)c | 226,7 (322,8)d | 64,4 (25,0) | 96,0 (37,4)h |
| **TAF** |  |  |  |  |
| AUCtau  (нг·ч/мл) | 305,4 (42,6) | 434,5 (94,9)e | 347,9 (113,2)f | 229,3 (63,0) |
| Cmax  (нг/мл) | 413,8 (31,0) | 581,8 (99,9)d | 333,9 (110,6) | 276,5 (62,4) |
| Ctau  (нг/мл) | Н/П | Н/П | Н/П | Н/П |
| **TFV** |  |  |  |  |
| AUCtau  (нг·ч/мл) | 326,6 (23,8) | 427,7 (28,5) | 333,5 (31,5) | 292,6 (27,4)i |
| Cmax  (нг/мл) | 21,9 (29,2) | 35,5 (89,0) | 24,0 (64,2) | 15,2 (26,1)i |
| Ctau  (нг/мл) | 10,3 (30,5)c | 14,0 (30,2)d | 11,1 (32,4) | 10,6 (28,5)i |
| **Примечания:**  BIC = биктегравир; FTC = эмтрицитабин; TAF = тенофовира алафенамида фумарат; TFV = тенофовир  Н/П = неприменимо; %КВ = процентный коэффициент вариации  Данные представлены как среднее значение (%КВ).  a Данные по интенсивной фармакокинетике из исследования GS-US-380-1474.  b Данные по интенсивной фармакокинетике из исследований GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 для экспозиции ФК BIC, FTC и TAF; и данные по популяционной ФК из исследований GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 для экспозиции ФК TFV  c n = 11  d n = 24  e n = 22  f n = 23  g n = 75  h n = 74  i n = 841 | | | | |

## Фармакодинамика у человека

Свойства фармакодинамики эмтрицитабина и тенофовира алафенамида оценивались в рамках их программ разработки. Поэтому текущий обзор сосредоточен на обсуждении ФК/ФД свойств биктагревира в рамках использования B/F/TAF.

***Механизм действия***

Ингибитор переноса цепи интегразы (ИПЦИ) биктагревир и Н(т)ИОТ эмтрицитабин и тенофовира алафенамид являются мощными и селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Эмтрицитабин и TAF также являются мощными и селективными ингибиторами ВГВ. Все 3 препарата демонстрируют мощную антиретровирусную активность в отношении различных подтипов ВИЧ-1 *in vitro*. Эмтрицитабин и TAF фосфорилируются внутриклеточно неперекрывающимися путями и в комбинации не проявляют антагонизма в отношении образования своих активных метаболитов. Биктегравиру не требуется метаболическая модификация для проявления активности. Комбинации из двух и трех препаратов BIC, FTC и TAF последовательно демонстрируют синергетическую анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* и не проявляют признаков антагонизма или цитотоксичности.

Профили резистентности для отдельных агентов BIC, FTC и TAF хорошо охарактеризованы. Перекрестная резистентность между классами НИОТ и ИПЦИ не установлена.

Биктегравир, FTC и TAF не обладают фармакологически значимой нецелевой аффинностью связывания с исследуемыми рецепторами. Биктегравир, FTC и TAF обладают низкой цитотоксичностью *in vitro* в различных типах клеток человека. Как FTC, так и TAF показали низкий потенциал митохондриальной токсичности в долгосрочных исследованиях токсичности, и доказательства митохондриальной токсичности *in vitro* и *in vivo* отсутствовали.

Свойства фармакокинетики и фармакодинамики эмтрицитабина и тенофовира алафенамид оценивались в рамках их программ разработки. Поэтому текущий обзор сосредоточен на обсуждении ФК/ФД свойств биктагревира в рамках использования B/F/TAF [6].

***Первичная фармакодинамика***

Биктагревир представляет собой новый ингибитор переноса цепи интегразой ВИЧ-1 с высокой активностью и селективностью в противовирусных тестах и не требует метаболической модификации для проявления АРВ-активности. BIC ингибировал активность переноса цепи при IC50 7,5 нМ, показав эффективность, сравнимую с EVG и DTG.

Таблица ‑. Ингибирующая активность в анализах переноса цепи интегразы ВИЧ-1 и 3'-концевого процессинга.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Соединение** | **Ингибирование переноса цепиa** | | **Ингибирование 3'-концевого процессингаb** | |
| **IC50 (nM)** | **Максимальное ингибирование (%)c** | **IC50 (nM)** | **Максимальное ингибирование (%)c** |
| GS-9883 | 7,5 ± 0,3 | 99,4 ± 0,7 | 241 ± 51 | 106 ± 4 |
| DTG | 7,4 ± 0,6 | 100,3 ± 0,6 | 232 ± 33 | 115 ± 3 |
| EVG | 8,4 ± 0,7 | 99,9 ± 0,3 | 556 ± 40 | 93 ± 2 |
| **Примечания:**  a Данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение 3 независимых экспериментов, проведенных в трех повторностях.  b Данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение 5 независимых экспериментов, проведенных в трех повторностях.  c Максимальное ингибирование определяли подбором кривой. | | | | |

Таким образом, ингибировалась интеграция ВИЧ в клетку. Такое ингибирование интеграции ДНК ВИЧ-1 оценивали путем оценки количества прерванных кольцевых ДНК ВИЧ, содержащих 1 или 2 длинных концевых повтора (кольца 2-LTR), а также количества аутентичных продуктов интеграции ВИЧ-1 в инфицированных MT- 2 клетки. BIC увеличил накопление колец 2-LTR — результата прерывания интеграции. BIC значительно уменьшал интеграционные контакты, но не влиял на синтез вирусной ДНК, измеряемый конечными продуктами обратной транскрипции, что демонстрирует аутентичное ингибирование интеграции ВИЧ-1. Как и ожидалось, DTG оказывал аналогичное влияние на интеграционные контакты.

Кинетику диссоциации 3H-меченых ИПЦИ BIC, DTG, RAL и EVG измеряли с использованием комплексов интеграза/ДНК ВИЧ дикого типа и сцинтилляционного анализа сближения. Согласно обоим методам анализа данных, BIC имел более длительный период полувыведения из комплексов интеграза/ДНК ВИЧ-1 по сравнению с DTG, RAL и EVG; предполагается, что длительный период полураспада диссоциации способствует высокому барьеру для резистентности [6].

**В отношении ВИЧ**

В случае использования лимфобластоидных Т-клеточных линий и первичных человеческих Т-лимфоцитов в противовирусных тестах ВИЧ-1 расчетная концентрация препарата для полумаксимальной эффективной концентрации (EC50) BIC варьировалась от 1,5 до 2,4 нМ, а индексы селективности — от 1500 до 8800.

Таблица ‑. Противовирусная активность BIC в линиях Т-клеток.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Соединение** | **EC50 (nM)** | |
| **Клетки MT-2a** | **Клетки MT-4a** |
| BIC | 1,5 ± 0,2 | 2,4 ± 0,4 |
| DTG | 1,5 ± 0,2 | 1,5 ± 0,3 |
| a Значения EC50 представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение как минимум 4 независимых измерений, выполненных в трех повторностях.  Источник: PC-141-2032. | | |

Таблица ‑. Противовирусная активность BIC в первичных клетках.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Соединение** | **EC50 (nM)** | |
| **CD4+ Т-лимфоцитыа** | **Макрофаги моноцитарного происхожденияа** |
| BIC | 1,5 ± 0,3 | 6,6 ± 4,1 |
| DTG | 1,0 ± 0,3 | 3,1 ± 2,5 |
| **Примечания:**  a Значения EC50 представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение для 4 независимых доноров, определенное в трех повторностях.  Источник: PC-141-2034. | | |

При тестировании на первичных человеческих МКПК в отношении клинических изолятов всех групп ВИЧ-1 (M, N, O), включая подтипы A, B, C, D, E, F и G, BIC проявил сходную противовирусную активность в отношении всех клинических изолятов со средним и медианным значениями EC50 0,60 и 0,55 нМ, соответственно, на основе диапазона значений EC50 от < 0,05 до 1,71 нМ. DTG, протестированный параллельно, показал аналогичную эффективность со средними и медианными значениями EC50 0,61 нМ и 0,68 нМ соответственно, а также диапазоном значений EC50 от 0,09 до 1,13 нМ по отношению к тем же исследуемым изолятам. ВИЧ-2 был одинаково чувствителен как к BIC, так и к DTG со значениями EC50 1,1 нМ и 2,1 нМ соответственно.

**В отношении других вирусов**

Исследовали активность BIC и DTG против вирусов гепатита B и C, вируса гриппа A, человеческого риновируса (HRV) и респираторно-синцитиального вируса (RSV) в клеточных анализах. Для обоих препаратов не наблюдалось противовирусной активности в отношении этих вирусов.

**Влияние белков сыворотки на BIC**

Противовирусную ЕС50 BIC определяли в клетках МТ-2 в присутствии двух ключевых компонентов человеческой сыворотки, человеческого сывороточного альбумина (HSA) и α1-кислого гликопротеина (α1-AGP) или в присутствии цельной человеческой сыворотки.

Присутствие двух компонентов сыворотки снижало противовирусную активность BIC в 20 раз по сравнению с 11-кратным снижением активности DTG. Эти данные показывают, что два протестированных компонента человеческой сыворотки способны связывать BIC так же, как и DTG.

В присутствии человеческой сыворотки изменение EC50 как для BIC, так и для DTG демонстрировало те же тенденции, что и для белковых компонентов сыворотки: значение BIC EC50, экстраполированное на 100% сыворотку человека, сдвинулось в 74 раза и было сравнимо с 39-кратным сдвигом для экстраполированного значения DTG.

**Вирусная резистентность к BIC в клинических исследованиях**

Анализы были выполнены для ВИЧ-инфицированных участников с клиническими вирусологическими данными из 4 исследований фазы 3 B/F/TAF (GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878). Комплексный вирусологический анализ был проведен для ВИЧ-инфицированных участников с использованием данных клинической вирусологии из исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490. Все ранее идентифицированные мутации лекарственной резистентности по классам антиретровирусных препаратов показаны в таблице 4-6.

Таблица ‑. Мутации, обуславливающие резистентность, по классам антиретровирусных препаратов для схемы B/F/TAF.

| **Мутации, обуславливающие резистентностьа** | |
| --- | --- |
| **Группы мутаций** | **Мутации кодонов** |
| Первичные мутации, обуславливающие резистентность (-R) к ингибитору переноса цепи интегразы (ИПЦИ). | T66I/A/K, E92Q/G, T97A, F121Y, Y143R/H/C, S147G,  Q148H/K/R, N155H/S, R263K |
| Вторичные мутации ИПЦИ-R | M50I, H51Y, L68V/I, V72A/N/T, L74M, Q95K/R, G118R,  S119P/R/T, F121C, A128T, E138K/A, G140A/C/S, P145S,  Q146R/I/K/L/P, V151L/A, S153A/F/Y, E157K/Q, G163K/R, E170A |
| Первичные мутации, обуславливающие резистентность к нуклеозидному и нуклеотидному ингибиторам обратной транскриптазы (Н(Т)ИОТ-R) | M41L, K65R/E/N, D67N, вставка T69, K70E/R, L74V/I, Y115F,  Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219E/Q/N/R |
| Мутации, обуславливающие резистентность к аналогам тимидина (ТАМ) | M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/N/E/R |
| Мутации, обуславливающие резистентность к тенофовиру (TFV) | K65R/E/N, K70E |
| Мутации, обуславливающие резистентность к эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (3TC) | M184V/I |
| Мутации, обуславливающие резистентность к абакавиру (ABC) | K65R/E/N, K70E, L74V, Y115F, M184V/I |
| Вторичные мутации, обуславливающие НИОТ-R | E44D, A62V, T69D/N, V75I, F77L, F116Y, V118I,  T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/Vb |
| Первичные мутации, обуславливающие резистентность к ненуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы (ННИОТ-R) | L100I, K101E/P, K103N/S, V106M/A, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/Q/S, H221Y, P225H,  F227C, M230L/I |
| Вторичные мутации, обуславливающие ННИОТ-R | V90I, A98G, K101H, V106I, V179D/F/T |
| Первичные мутации, обуславливающие резистентность к ингибитору протеазы (ИП-R) | D30N, V32I, M46I/L, I47V/A, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E,  T74P, L76V, V82A/F/L/S/T, N83D, I84V, N88S, L90M |
| Мутации, обуславливающие резистентность к атазанавиру (ATV) или дарунавиру (DRV) | I47V, I50L/V, I54M/L, L76V, I84V, N88S |
| **Примечания:**  a Адаптировано из текущего перечня IAS-USA с некоторыми изменениями [7]  b Обратные мутации в ОТ-кодоне T215, включая T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, не были однозначно связаны со снижением ответа на эмтрицитабин или тенофовир DF. | |

**Исследования GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490**

Оба исследования проводились у пациентов, ранее не получавших АРТ. Исследование GS-US-380-1489 сравнивает B/F/TAF с ABC/DTG/3TC, а исследование GS-US-380-1490 сравнивает B/F/TAF с DTG+F/TAF. На исходном уровне обнаружены следующие ИПЦИ-RAM (таблица 4-7).

Таблица ‑. Мутации в исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс мутаций** | **Количество пациентов, n (%)** | | | |
| **B/F/TAF**  **380-1489,1490**  **(N = 634)** | **ABC DTG/3TC**  **380-1489**  **(N = 315)** | **DTG + F/TAF**  **380-1490**  **(N = 325)** | **Все**  **(N = 1274)** |
| Первичная ИПЦИ-R | 6 (1.0) | 4 (1.3) | 6 (1.9) | 16 (1.3) |
| Среднее количество первичных мутаций ИПЦИ-R | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| T97A | 5 (0.8) | 4 (1.3) | 6 (1.9) | 15 (1.2) |
| Q148H | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Вторичная ИПЦИ-R | 325 (51.5) | 152 (48.4) | 158 (49.1) | 635 (50.1) |
| Среднее количество вторичных мутаций ИПЦИ-R | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| M50I | 124 (19.7) | 47 (15.0) | 60 (18.6) | 231 (18.2) |
| H51Y | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| L68I/V | 4 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 8 (0.6) |
| V72T | 3 (0.5)c | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 7 (0.6)c |
| L74M | 1 (0.2) | 5 (1.6) | 2 (0.6) | 8 (0.6) |
| Q95K | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| S119P/R/T | 197 (31.2) | 103 (32.8) | 99 (30.7) | 399 (31.5) |
| A128T | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| E138A/K | 1 (0.2) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 5 (0.4) |
| G140S | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Q146R | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| S153A | 3 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 6 (0.5) |
| E157K/Q | 35 (5.5) | 12 (3.8) | 12 (3.7) | 59 (4.7) |
| G163K/R | 6 (1.0) | 5 (1.6) | 6 (1.9) | 17 (1.3) |

Влияние предшествующих лечению RAM или подтипа на достижение показателя РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 48-й неделе или вирусологическую неэффективность (РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл) во всех группах лечения не выявлено (p > 0,05 для всех сравнений). В группе B/F/TAF все 5 участников с T97A и один участник с Q148H + G140S в интегразе на исходном уровне достигли уровня РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 4-й неделе и поддерживали уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл до 48 недели.

Из 1274 участников полной анализируемой совокупности (FAS) в исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 у 17 участников наблюдалась вирусологическая неэффективность в течение первых 48 недель, и они составили популяцию анализа резистентности (RAP). Окончательная RAP (в которую не вошли участники с повторно подавленной вирусной нагрузкой до уровня РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на фоне приема исследуемых препаратов) состояла из 8 участников в группе B/F/TAF, 2 участников в группе ABC/DTG/3TC и 3 участников в группе DTG + F/TAF (таблица 4-8).

Таблица ‑. Интегрированное резюме: Генотипическая резистентность ВИЧ-1 до 48-й недели для исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490.

| **Категория резистентностиа** | **Количество пациентов, n (%)** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B/F/TAF**  **380-1489, 1490**  **(N = 634)** | **ABC/DTG/3TC**  **380-1489**  **(N = 315)** | **DTG + F/TAF 380-1490**  **(N = 325)** | **Р-значениеb** |
| RAP (% of FAS) | 8 (1.3) | 4 (1.3) | 5 (1.5) | 1.00; 0.77 |
| Пациенты с данными (любой ген) | 8 (100) | 3 (75) | 5 (100) |  |
| Пациенты с ресупрессией РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл | 0 | 2 (50) | 2 (40) |  |
| Окончательная RAPc (% FAS) | 8 (1.3) | 2 (0.6) | 3 (0.9) | 0.51; 0.76 |
| Пациенты с данными (любой ген) | 8 (100) | 1 (50) | 3 (100) |  |
| Развившиеся мутации резистентности к исследуемым препаратам (% FAS) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | Н/П |
| Развившиеся мутации резистентности к исследуемым препаратам (% окончательной RAP) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | Н/П |
| Любая развившаяся ИПЦИ-R | 0 | 0 | 0 |  |
| Первичная развившаяся НИОТ-R | 0 | 0 | 0 |  |
| Первичная развившаяся ННИОТ-R | 0 | 0 | 0 |  |
| Первичная развившаяся ИП-R | 0 | 0 | 0 |  |
| **Примечания:**  3TC = ламивудин; АВС = абакавир; B/F/TAF = биктегравир/эмтрицитабин/тенофовира алафенамид; DTG = долутегравир;  FAS = полная анализируемая совокупность; ИПЦИ = ингибитор переноса цепи интегразы;  НП = не применимо; ННИОТ = ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; НИОТ = нуклеоз(т)идный ингибитор обратной транскриптазы; ИП= ингибитор протеазы; -R = резистентность  a Мутации лекарственной резистентности определены в таблице 2.  b P-значение, определенное с использованием точного критерия Фишера; (B/F/TAF ср. ABC/DTG/3TC; B/F/TAF ср. DTG + F/TAF)  c Исключая участников с подавленной вирусной нагрузкой до РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на фоне приема исследуемых препаратов. | | | | |

Ни у одного из участников не было мутаций резистентности. Другие мутации интегразы и/или обратной транскриптазы были обнаружены в полиморфных сайтах; ни одно из этих изменений не было связано с фенотипическим изменением BIC, FTC или TFV.

**Вторичная фармакодинамика**

**Влияние BIC на сердечную проводимость**

Исследование GS-US-141-1480 представляло собой частично слепое рандомизированное плацебо- и позитивно-контролируемое 4-периодное однодозовое перекрестное исследование, в котором оценивалось влияние BIC (в терапевтических и сверхтерапевтических дозах) на ΔΔQTcF у здоровых участников. Сорок восемь участников прошли 4 периода введения препарата; каждый период состоял из 1 дня приема 75 мг BIC, 300 мг BIC, плацебо препарата BIC, или моксифлоксацина (400 мг) в соответствии с рандомизированной последовательностью. Введение препарата в первые 3 периода сопровождалось периодом «отмывания» в течение 7 дней. Моксифлоксацин вводили на открытой основе.

Был сделан вывод, что BIC не дает эффекта удлинения интервала QTcF, поскольку верхние границы 2-сторонних 90% ДИ для средней разницы между терапевтическими или сверхтерапевтическими дозами BIC и плацебо были ниже 10 мс во все временные точки после введения дозы. Ни у одного из участников не отмечалось изменения, по сравнению с исходным уровнем перед введением дозы, интервала QTcF > 30 или > 60 мс в любой временной точке в ходе любой терапии (BIC 75 и 300 мг, плацебо и моксифлоксацин). Ни у одного из участников не наблюдалось возникших после начала лечения абсолютных интервалов QTcF > 450, > 480 или > 500 мс после приема BIC 75 и 300 мг или моксифлоксацина. У одного участника после введения плацебо развился абсолютный интервал QTcF > 450 мс.

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

*In vitro* BIC является субстратом UGT1A1, CYP3A4, P-gp и BCRP. BIC не является субстратом OATP1B1, OATP1B3. BIC является слабым ингибитором CYP3A4, OCT2 и MATE1 и продемонстрировал *in vitro* индуцирующее действие на CYP3A4, 2B6, P-gp и UGT1A1 без соответствующих клинических последствий *in vivo*. Ожидается, что BIC не повлияет на экспозицию препаратов, метаболизм которых зависит от UGT1A1. *In vitro* BIC не является ингибитором P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, 1B3, OCT1, OAT1.

В исследовании GS-US-380-3908 (лекарственные взаимодействия с метформином) B/F/TAF значительно увеличивает AUCτ метформина примерно на 39% с 90% ДИ [131%-148]. Помимо эффекта метформина на ФД, независимо от статуса пациента с ВИЧ, на профиль безопасности бигуанида может повлиять нарушение функции почек, которое часто возникает у пациентов с ВИЧ и диабетом. В этой клинической ситуации экспозиция метформина может быть более выраженной, увеличивая риск нежелательных явлений, связанных с метформином. Осторожность и, в конечном итоге, коррекция дозы рекомендуется у пациентов с умеренным нарушением функцией почек.

При назначении B/F/TAF одновременно с антацидами натощак, AUC и C24h BIC значительно снижаются, больше, чем при приеме рифампицина, примерно на 79%. Это взаимодействие может быть компенсировано введением BIC за 2 часа до приема антацидов. При введении через 2 часа экспозиция BIC снижается примерно наполовину, в той же степени, что и при комбинации с рифабутином. Следовательно, B/F/TAF не следует назначать одновременно и натощак с антацидами, содержащими магний или алюминий; B/F/TAF рекомендуется принимать за 2 ч до или во время еды через 2 ч после приема антацидов, содержащих магний или алюминий.

Исследований лекарственных взаимодействий в отношении влияния Н2-антагонистов (например, ранитидина) или ингибиторов протонной помпы (например, омепразола) на фармакокинетику BIC не проводилось, поскольку абсорбция BIC, в отличие от абсорбции других ИПЦИ, не зависит от рН в физиологически значимых условиях. Это подтверждается анализом популяционной ФК, показывающим, что ингибиторы протонной помпы не влияли на степень абсорбции BIC (таблица 4-9).

Таблица ‑. Данные исследования влияния ингибиторы протонной помпы на степень абсорбции BIC.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметры ФК BIC** | **Среднее (% КВ)** | | **Соотношение GLSM (%)**  **(90%-ный ДИ)** |
| **B/F/TAF с ИПП**  **(Тест)**  **(N = 109)** | **B/F/TAF без ИПП**  **(Контроль)**  **(N = 1084)** |
| AUCtau (нг·ч/мл) | 97,971,9 (29,3) | 102,406,2 (26,7) | 95,2 (90,8, 99,8) |
| Cmax (нг/мл) | 5643,8 (25,4) | 6196,3 (22,5) | 90,6 (87,0, 94,4) |
| Ctau (нг/мл) | 2581,0 (38,0) | 2612,8 (34,9) | 98,0 (92,0, 104,4) |

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

Эффективность и безопасность Биктарви® у ВИЧ-1-инфицированных, ранее не получавших лечения взрослых основаны на 48-недельных и 144-недельных данных двух двойных слепых рандомизированных контролируемых по активному препарату исследований, GS-US-380-1489 (n = 629) и GS-US-380-1490 (n = 645). Кроме того, доступны дополнительные данные об эффективности и безопасности для взрослых пациентов, получавших Биктарви® по открытой схеме в течение дополнительных 96 недель после 144-й недели в необязательной дополнительной фазе этих исследований (n = 1025).

Эффективность и безопасность Биктарви® у взрослых с вирусологической супрессией ВИЧ-1 основаны на 48-недельных данных рандомизированного двойного слепого контролируемого по активному препарату исследования GS-US-380-1844 (n = 563); и открытого рандомизированного контролируемого по активному препарату исследования, GS-US-380-1878 (n = 577).

**ВИЧ-1 инфицированные ранее не получавшие лечения пациенты**

В исследовании GS-US-380-1489 пациенты прошли рандомизацию в соотношении 1:1 для получения либо биктегравира/эмтрицитабина/тенофовира алафенамида (B/F/TAF) (n = 314), либо абакавира/долутегравира/ламивудина (600/50). /300 мг) (n = 315) один раз в сутки. В исследовании GS-US-380-1490 пациенты прошли рандомизацию в соотношении 1:1 для получения либо B/F/TAF (n = 320), либо долутегравира + эмтрицитабина/тенофовира алафенамида (50+200/25 мг) (n = 325) один раз в день.

В исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 средний возраст составлял 35 лет (от 18 до 77 лет), в составе участников было 89% мужчин, 58% представителей европеоидной расы, 33% представителей негроидной расы и 3% азиатов. Двадцать четыре процента (24%) пациентов идентифицированы как лица испанского или латино-американского происхождения. Распространенность различных подтипов была сопоставима во всех трех группах лечения, при этом подтип В преобладал в обеих группах; на долю других подтипов приходилось 11%. Среднее исходное значение РНК ВИЧ-1 в плазме составляло 4,4 log10 копий/мл (диапазон 1,3–6,6). Среднее исходное количество клеток CD4+ составляло 460 клеток/мм 3 (диапазон 0-1636), а у 11% количество клеток CD4+ было менее 200 клеток/мм3. У восемнадцати процентов пациентов исходная вирусная нагрузка превышала 100 000 копий/мл. В обоих исследованиях пациенты были стратифицированы по исходному уровню РНК ВИЧ-1 (от менее или равного 100 000 копий/мл, от более 100 000 копий/мл до менее или равного 400 000 копий/мл, более 400 000 копий/мл), по количеству клеток CD4+ (менее 50 клеток/мкл, 50–199 клеток/мкл, более или равного 200 клеток/мкл) и по региону (США или за пределами США). Результаты лечения в исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 на 48-й и 144-й неделях представлены в таблице 4-10.

Таблица ‑. Объединенные вирусологические результаты исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 на 48-йa и 144-йb.неделях.

|  | **Неделя 48** | | | **Неделя 144** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B/F/TAF**  **(n = 634)c** | **ABC/DTG/ 3TC**  **(n = 315)d** | **DTG + F/TAF**  **(n = 325)e** | **B/F/TAF**  **(n = 634)c** | **ABC/DTG/ 3TC**  **(n = 315)d** | **DTG + F/TAF**  **(n = 325)e** |
| **РНК ВИЧ-1**  **< 50 копий/мл** | 91% | 93% | 93% | 82% | 84% | 84% |
| Разница между группами лечения  (95% ДИ) B/F/TAF по сравнению с препаратом сравнения | - | -2,1%  (от -5,9% до 1,6%) | -1,9%  (от -5,6% до 1,8%) | - | -2,7%  (от -7,8% до 2,4%) | -1,9%  (от -7,0% до 3,1%) |
| **РНК ВИЧ-1**  **≥ 50 копий/млf** | 3% | 3% | 1% | 3% | 3% | 3% |
| **Нет вирусологических данных на 48-й неделе или в окне 144-й недели.** | 6% | 4% | 6% | 16% | 13% | 13% |
| Досрочное прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ или смертиg | <1% | 1% | 1% | 2% | 2% | 3% |
| Досрочное прекращение приема исследуемого препарата по другим причинам и последний доступный уровень РНК ВИЧ-1  < 50 копий/млh | 4% | 3% | 4% | 13% | 11% | 9% |
| Отсутствующие данные во время окна, за исключением приема исследуемого препарата | 2% | <1% | 1% | 1% | <1% | 1% |
| **Доля (%) пациентов с РНК ВИЧ-1**  **< 50 копий/мл по подгруппам** |  |  |  |  |  |  |
| По исходной вирусной нагрузке |  |  |  |  |  |  |
| ≤ 100 000 копий/мл | 92% | 94% | 93% | 82% | 86% | 84% |
| > 100 000 копий/мл | 87% | 90% | 94% | 79% | 74% | 83% |
| По исходному количеству клеток CD4+ |  |  |  |  |  |  |
| < 200 клеток/мм3 | 90% | 81% | 100% | 80% | 69% | 91% |
| ≥ 200 клеток/мм3 | 91% | 94% | 92% | 82% | 86% | 83% |
| **РНК ВИЧ-1**  **< 20 копий/мл** | 85% | 87% | 87% | 78% | 82% | 79% |
| **Примечания:**  ABC = абакавир DTG = долутегравир 3TC = ламивудин F/TAF = эмтрицитабин/тенофовира алафенамид  а Окно 48-й недели находилось между 295-м и 378-м днем (включительно).  b Окно 144-й недели находилось между 967-м и 1050-м днем (включительно).  c Объединено из исследования GS-US-380-1489 (n = 314) и исследования GS-US-380-1490 (n = 320).  d Исследование GS-US-380-1489.  e Исследование GS-US-380-1490.  f Включает пациентов, у которых было ≥ 50 копий/мл в окне 48-й или 144-й недели; пациентов, досрочно прекративших лечение из-за отсутствия или снижения эффективности (n = 0); пациентов, досрочно прекративших лечение по причинам, отличным от нежелательных явлений (НЯ), смерти, отсутствия или снижения эффективности (B/F/TAF n = 12 и 15; ABC/DTG/3TC n = 2 и 7; DTG+F/TAF n = 3 и 6, на 48-й и 144-й неделях соответственно), и на момент прекращения лечения имевших показатель вирусной нагрузки ≥ 50 копий/мл.  g Включает пациентов, досрочно прекративших лечение из-за НЯ или смерти в любой момент времени с 1-го дня до временного окна, если это привело к отсутствию вирусологических данных о лечении в течение указанного окна.  h Включает пациентов, досрочно прекративших лечение по причинам, не связанным с НЯ, смертью, отсутствием или снижением эффективности, например, в связи с отзывом согласия, невозможностью последующего наблюдения и т. д. | | | | | | |

B/F/TAF не уступал в достижении уровня РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл как на 48-й, так и на 144-й неделе, по сравнению со схемами абакавир/долутегравир/ламивудин и долутегравир + эмтрицитабин/тенофовира алафенамид соответственно. Результаты лечения для разных групп лечения были схожими в подгруппах по возрасту, полу, расовой принадлежности, исходной вирусной нагрузке, исходному количеству клеток CD4+ и региону.

В исследованиях GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 среднее увеличение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 144-й неделе составило 288, 317 и 289 клеток/мм3 в пуле групп B/F/TAF, абакавир/долутегравир/ламивудин и долутегравир + эмтрицитабин/тенофовир алафенамид соответственно.

В ходе необязательной 96-недельной открытой дополнительной фазы исследований GS-US-380-1489 и GS-US-380-1490 были достигнуты и сохранялись высокие показатели вирусологической супрессии.

**ВИЧ-1 инфицированные пациенты с вирусологической супрессией**

В исследовании GS-US-380-1844 оценивались эффективность и безопасность перехода со схемы долутегравир + абакавир/ламивудин или абакавир/долутегравир/ламивудин на B/F/TAF в двойном слепом рандомизированном исследовании у ВИЧ-1 инфицированных взрослых с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) (n = 563). Пациенты должны иметь стабильную супрессию (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) при исходной схеме лечения в течение как минимум 3 месяцев до включения в исследование. Пациенты прошли рандомизацию в соотношении 1:1 либо для перехода на B/F/TAF в начале исследования (n = 282), либо для продолжения исходной антиретровирусной схемы лечения (n = 281). Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 45 лет (диапазон 20-71), в составе участников было 73% мужчин, 89% представителей европеоидной расы и 22% представителей негроидной расы. Семнадцать процентов (17%) пациентов идентифицированы как лица испанского или латино-американского происхождения. Распространенность различных подтипов ВИЧ-1 в группах лечения была сопоставима, причем в обеих группах преобладал подтип В; на долю других подтипов проходилось 5%. Среднее исходное число клеток CD4+ составляло 723 клетки/мм3 (диапазон 124–2444).

В исследовании GS-US-380-1878 эффективность и безопасность перехода со схемы абакавир/ламивудин или эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200/300 мг) в сочетании с атазанавиром или дарунавиром (усиленным кобицистатом или ритонавиром) на B/F/ TAF оценивали в открытом рандомизированном исследовании у взрослых ВИЧ-1-инфицированных пациентов с вирусологической супрессией (n = 577). Пациенты должны были иметь стабильную супрессию при исходной схеме лечения в течение не менее 6 месяцев и не должны были ранее получать какие-либо ИПЦИ. Пациенты прошли рандомизацию в соотношении 1:1 либо для перехода на B/F/TAF (n = 290), либо для продолжения исходной антиретровирусной схемы лечения (n = 287). Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 46 лет (диапазон 20-79), в составе участников было 66% мужчин, 83% представителей европеоидной расы и 26% представителей негроидной расы. Девятнадцать процентов (19%) пациентов идентифицированы как лица испанского или латино-американского происхождения. Среднее исходное число клеток CD4+ составляло 663 клетки/мм3 (диапазон 62–2582). Распространенность различных подтипов была сопоставима во всех группах лечения, при этом подтип В преобладал в обеих группах; на долю других подтипов приходилось 11%. Пациенты были стратифицированы по предшествующей схеме лечения. При скрининге 15% пациентов получали абакавир/ламивудин в сочетании с атазанавиром или дарунавиром (усиленным либо кобицистатом, либо ритонавиром), а 85% пациентов получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат в сочетании с атазанавиром или дарунавиром (усиленным либо кобицистатом, либо ритонавиром). Результаты лечения для исследований GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878 до 48-й недели представлены в Таблице 4-11.

Таблица ‑. Вирусологические результаты исследований GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878 на 48-й неделеa.

|  | **Исследование GS-US-380-1844** | | **Исследование GS-US-380-1878** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B/F/TAF**  **(n = 282)** | **ABC/DTG/3TC**  **(n = 281)** | **B/F/TAF**  **(n = 290)** | **Исходный уровень на основе схемы ATV или DRV**  **(n = 287)** |
| **РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл** | 94% | 95% | 92% | 89% |
| Разница между группами лечения (95% ДИ) | -1.4% (-5.5% — 2.6%) | | 3.2% (-1.6% — 8.2%) | |
| **РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/млb** | 1% | < 1% | 2% | 2% |
| Разница между группами лечения (95% ДИ) | 0.7% (-1.0% — 2.8%) | | 0.0% (-2.5% — 2.5%) | |
| **Вирусологические данные в окне 48-й недели отсутствуют** | 5% | 5% | 6% | 9% |
| Досрочное прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ или смерти и последний доступный уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл | 2% | 1% | 1% | 1% |
| Досрочное прекращение приема исследуемого препарата по другим причинам и последний доступный уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/млc | 2% | 3% | 3% | 7% |
| Отсутствующие данные во время окна, за исключением приема исследуемого препарата | 2% | 1% | 2% | 2% |
| **Примечания:**  ABC = абакавир ATV = атазанавир DRV = дарунавир DTG **=** долутегравир 3TC = ламивудин  а Окно 48-й недели находилось между 295-м и 378-м днем (включительно).  b Включает пациентов, у которых было ≥ 50 копий/мл в окне 48-й недели; пациентов, досрочно прекратившие лечение из-за отсутствия или снижения эффективности; пациентов, досрочно прекратившие лечение по причинам, отличным от отсутствия или снижения эффективности, и на момент прекращения имевших показатель вирусной нагрузки ≥ 50 копий/мл.  c Включает пациентов, досрочно прекративших лечение по причинам, отличным от НЯ, смерти, отсутствия или снижения эффективности, например, ввиду отзыва согласия, невозможности последующего наблюдения и т. д. | | | | |

B/F/TAF не уступал контрольной схеме лечения в обоих исследованиях. Результаты лечения для разных групп лечения были схожими в подгруппах по возрасту, полу, расовой принадлежности и региону.

В GS-US-380-1844 среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 48-й неделе составило -31 клеток/мм3 у пациентов, которые перешли на B/F/TAF, и 4 клетки/мм3 у пациентов, которые продолжали принимать абакавир. /долутегравир/ламивудин. В GS-US-380-1878 среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 48-й неделе составило 25 клеток/мм3 у пациентов, которые перешли на B/F/TAF, и 0 клеток/мм3 у пациентов, которые продолжили исходную схему лечения.

**Пациенты с коинфекцией ВИЧ и ВГВ**

Количество пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, получающих лечение B/F/TAF, ограничено. В исследовании GS-US-380-1490 8 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ на исходном уровне прошли рандомизацию для получения B/F/TAF. На 48-й неделе у 7 пациентов наблюдалась супрессия ВГВ (ДНК ВГВ < 29 МЕ/мл) и уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл. У одного пациента отсутствовали данные о ДНК ВГВ на 48-й неделе. На 144-й неделе у 5 пациентов наблюдалась супрессия ВГВ и уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл. У трех пациентов отсутствовали данные о ДНК ВГВ на 144-й неделе (1 выбыл из наблюдения с 48-й недели, 1 выбыл из наблюдения после 72-й недели и 1 выбыл из наблюдения после 120-й недели).

В исследовании GS-US-380-1878 на 48-й неделе 100% (8/8) пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ на исходном уровне в группе B/F/TAF сохраняли показатель ДНК ВГВ < 29 МЕ/мл (отсутствующие данные исключаются из анализа) и РНК ВИЧ < 50 копий/мл.

**Дети**

В исследовании GS-US-380-1474 изучали фармакокинетику, безопасность и эффективность B/F/TAF у ВИЧ-инфицированных детей и подростков с вирусологической супрессией в возрасте от 12 до <18 лет (≥ 35 кг) (n = 50), в возрасте от 6 до < 12 лет (≥ 25 кг) (n = 50) и ≥ 2 лет (от ≥ 14 до < 25 кг) (n = 22).

*Когорта 1: Подростки с вирусологической супрессией (n = 50; от 12 до < 18 лет; ≥ 35 кг).* Пациенты в когорте 1 имели средний возраст 14 лет (диапазон: от 12 до 17) и среднюю исходную массу тела 51,7 кг (диапазон: от 35 до 123), в составе участников было 64 % девочек, 27 % азиатов и 65 % представителей негроидной расы. На исходном уровне медиана числа клеток CD4+ составляла 750 клеток/мм3 (диапазон: от 337 до 1207), а медиана CD4+% составила 33% (диапазон: от 19% до 45%). После перехода на B/F/TAF 98% (49/50) пациентов в когорте 1 сохраняли вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на 48-й неделе. Среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 48-й неделе составило -22 клетки/мм3. Двое из 50 пациентов соответствовали критериям включения в популяцию для анализа резистентности до 48-й недели. В течение 48-й недели не было выявлено возникновения резистентности к B/F/TAF.

*Когорта 2: Дети с вирусологической супрессией (n = 50; от 6 до < 12 лет; ≥ 25 кг)*

Пациенты в когорте 2 имели средний возраст 10 лет (диапазон: от 6 до 11) и среднюю исходную массу тела 31,9 кг (диапазон: от 25 до 69), в составе участников было 54% девочек, 22% азиатов и 72% представителей негроидной расы. На исходном уровне медиана количества клеток CD4+ составляла 898 клеток/мм3 (диапазон от 390 до 1991), а медиана CD4+% составляла 37% (диапазон: от 19% до 53%). После перехода на B/F/TAF 98% (49/50) пациентов в когорте 2 сохраняли вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на 48-й неделе. Среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 48-й неделе составило -40 клеток/мм3. Ни один пациент не прошел отбор для анализа резистентности до 48-й недели.

*Когорта 3: Дети с вирусологической супрессией (n = 22; ≥ 2 лет; от ≥ 14 кг до < 25 кг).* Пациенты в когорте 3 имели средний возраст 5 лет (диапазон: от 3 до 9) и среднюю исходную массу тела 18,8 кг (диапазон: от 14 до 24), в составе участников было 50% девочек, 23% азиатов и 73% представителей негроидной расы. На исходном уровне медиана количества клеток CD4+ составляла 962 клеток/мм3 (диапазон от 365 до 1986), а медиана CD4+% составляла 32% (диапазон: от 24% до 46%).

После перехода на B/F/TAF 91% (20/22) пациентов в когорте 3 сохраняли вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на 24-й неделе. Среднее изменение числа клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе составило -126 клеток/мм3, а среднее изменение CD4+% по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели составило 0,2% (диапазон: от -7,7% до 7,5%). Ни один пациент не прошел отбор для анализа резистентности до 24-й недели.

### Клиническая безопасность

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований фаз II и III с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%) [8].

#### Нежелательные явления

В таблице 4-12 перечислены нежелательных реакций согласно классам систем органов и частоте встречаемости. Категории частоты определены следующим образом: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) и редко (от ≥1/10000 до <1/1000).

Таблица ‑. Сводные данные по нежелаьельным реакциям на фоне приема Биктарви®.

| **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- |
| Со стороны крови и лимфатической системы | |
| нечасто | анемия2 |
| Нарушения психики | |
| часто | депрессия, необычные сновидения |
| нечасто | суицидальные идеи, суицидальная попытка (в частности, у пациентов с депрессией или психиатрическим заболеванием в анамнезе), тревога, нарушения сна |
| Со стороны нервной системы | |
| часто | головокружение, головная боль |
| Со стороны ЖКТ | |
| часто | диарея, тошнота |
| нечасто | рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей | |
| нечасто | гипербилирубинемия |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | |
| нечасто | ангионевротический отек3,4, сыпь, зуд, крапивница4 |
| редко | синдром Стивенса-Джонсона5 |
| Со стороны костно-мышечной системы | |
| нечасто | артралгия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата | |
| часто | усталость |
| **Примечания:**  1За исключением ангионевротического отека, анемии, крапивницы и синдрома Стивенса-Джонсона, все нежелательные реакции были выявлены в клинических исследованиях с применением препарата Биктарви®. Частота возникновения определялась в клинических исследованиях Фазы 3 с применением препарата Биктарви® при участии ранее не получавших лечения пациентов в течение 144 недель.  2Эта нежелательная реакция не выявлялась в клинических исследованиях с применением препаратов, содержащих эмтрицитабин + тенофовир, но обнаруживалась в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде при применении эмтрицитабина с другими антиретровирусными препаратами.  3Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих эмтрицитабин.  4Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих тенофовира алафенамид.  5Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препарата Биктарви®. Частота рассчитывалась с помощью 3/X, где Х представляет собой совокупное количество субъектов, принимавших препарат Биктарви® в клинических исследованиях (N=3963). | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

*Параметры метаболизма*

Входе антиретровирусной терапии могут увеличиваться масса тела, концентрации липидов и глюкозы в крови.

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунные гепатиты); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти явления могли возникать через много месяцев после начала лечения.

*Остеонекроз*

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной кАРТ. Частота таких случаев неизвестна.

*Изменения уровня креатинина в сыворотке*

Обнаружено, что биктегравир повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина, однако эти изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не влияют на скорость клубочковой фильтрации. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови возникало к 4-й неделе лечения и оставалось стабильным в течение 144 недель. В двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях медиана (Q1, Q3) уровня креатинина в сыворотке повышалась на 0.11 (0.03; 0.19) мг/дл (9.7 [2.7; 16.8] мкмоль/л), 0.11 (0.04; 0.19) мг/дл (9.7 [3.5; 16.8] мкмоль/л) и 0.12 (0.06; 0.21) мг/дл (10.6 [5.3; 18.6] мкмоль/л) к 144 неделе по сравнению с исходным уровнем в группах препарата Биктарви®, абакавира/долутегравира/ламивудина и долутегравира + эмтрицитабина/тенофовира алафенамида соответственно. В клинических исследованиях не зафиксировано случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны почек в группе пациентов, принимавших Биктарви® на протяжении 144 недель.

*Изменения уровня билирубина*

В двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 17% ранее не получавших лечения пациентов на фоне терапии препаратом Биктарви® в течение 144 недель. Повышение было, как правило, 1-й (12%) или 2-й (4%) степени (≥1.0-2.5 × ВГН), и не было связано с нежелательными реакциями или другими лабораторными отклонениями со стороны печени. Пятеро пациентов, принимавших препарат Биктарви® (1%), имели повышение уровня общего билирубина 3 степени, что было учтено, как не относящееся к исследуемому препарату. В клинических исследованиях не было случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны печени в группе Биктарви® в течение 144 недель.

**Другие особые группы пациентов**

*Пациенты с коинфекцией гепатита B (ВГВ) и ВИЧ*

У 16 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, получавших препарат Биктарви® (8 ранее не получавших лечения взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в исследовании Фазы 3; 8 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ с вирусной супрессией в исследовании Фазы 3), профиль безопасности препарата Биктарви® был аналогичен таковому у пациентов с моноинфекцией ВИЧ-1.

*Пациенты пожилого возраста*

В 2 клинических исследованиях и одном специальном клиническом исследовании с включением пациентов в возрасте 65 лет и старше (оценка 86 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией в возрасте 65 лет и старше) принимало участие 111 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали препарат Биктарви®. У этих пациентов не наблюдалось различий в профиле безопасности препарата Биктарви®.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Безопасность эмтрицитабина + тенофовира алафенамида оценивалась у 55 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе и получавших эмтрицитабин + тенофовира алафенамид в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) на протяжении 96 недель в рамках открытого несравнительного клинического исследования. В ходе продолжения этого исследования 10 пациентов были переведены на препарат Биктарви® на 48 недель. Дополнительных нежелательных реакций у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, в этом исследовании не было обнаружено.

*Дети*

Безопасность препарата Биктарви® оценивалась у 50 ВИЧ-1 инфицированных пациентов с вирусологической супрессией в возрасте от 12 до <18 лет и с массой тела ≥35 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы), а также у 50 детей в возрасте от 6 до <12 лет и с массой тела ≥25 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы) в ходе открытого клинического исследования Фазы 2/3. В этом исследовании не наблюдалось новых нежелательных реакций у детей 6 лет и старше, живущих с ВИЧ-1, по сравнению с взрослыми пациентами, живущими с ВИЧ-1. Данные о минеральной плотности костей (МПК) не собирались в ходе этого исследования. Снижение МПК позвоночника и всего тела без включения костей черепа ≥4% было зарегистрировано у детей, получавших другой препарат, содержащий тенофовира алафенамид, в течение 48 недель.

### Пострегистрационный опыт применения

Исследование BICSTaR было разработано для оценки эффективности и безопасности препарата Биктарви®, а также оценить влияние лечения на качество жизни пациентов, живущих с ВИЧ. Испытания проходили в Европе, Канаде и Израиле.

В ходе исследования 1135 участников, которые начали курс Биктарви® в период с июня 2018 по сентябрь 2020, заполняли анкеты, где оценивалось состояние их психического здоровья, качество жизни, связанное со здоровьем, и удовлетворенность терапией. Результаты пациентов после 12 месяцев лечения Биктарви®  были представлены компанией Gilead на 18-й Европейской конференции по СПИДу (EACS 2021).

После 12 месяцев лечения Биктарви® помог достичь и удержать подавленную вирусную нагрузку у 97% (149/157) взрослых, до этого не принимавших АРВ-терапию, и у 96% (771/800) пациентов, уже проходивших ранее лечение от ВИЧ. В число участников также входили люди в возрасте 50 лет и старше и пациенты с числом клеток CD4 менее 200.

Участники обеих групп имели высокую приверженность к Биктарви® (91%). Препарат в целом хорошо переносился пациентами. 148 опрошенных имели нежелательные побочные явления и 2 человека — серьезные побочные эффекты. Чаще всего встречались: увеличение веса (3%), тошнота (1%), депрессия (1%), головная боль (1%), утомляемость (1%), диарея (1%) и нарушение сна (1%) [9].

Данные исследования в условиях реального применения Биктарви® также свидетельствуют о хорошей переносимости биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелиро­вали с результатами ранее опубликованных клинических исследований и мета-анализов.

## Список литературы

1. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>, стр. 33-34.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf>, стр. 21.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf>, стр. 22.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf>, стр. 23.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf>, стр. 25.
6. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf>
7. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2016 Dec;24(4):132-133. PMID: 28208121; PMCID: PMC5677049.

1. [Биктарви инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Biktarvy Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (57033) - справочник препаратов и лекарств (vidal.ru)](https://www.vidal.ru/drugs/biktarvy?ysclid=loq81xviat132254858)
2. Spinner CD, Stoehr A, Wong A, et al.. Starting or switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in clinical practice: pooled 12-month results from the global BICSTaR study. P046. HIV Glasgow 2020, October 5–8.

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат РТ-ВСТ (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин Биктарви® (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата.

Поскольку лекарственный препарат РТ-ВСТ является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата РТ-ВСТ, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата. При этом не представлено никаких новых доклинических фармакологических данных для тенофовира алафенамида и эмтрицитабина, так как исследования, которые свидетельствуют в пользу использования этих веществ, хорошо известны. В исследованиях второстепенных фармакодинамических свойств или фармакологической безопасности биктагревира нет результатов, которые следовало бы учитывать при оценке безопасности, и, следовательно, нет результатов исследований второстепенных фармакодинамических свойств или фармакологической безопасности, которые следовало бы учитывать конкретно при оценке безопасности трехкомпонентной комбинации.

Биктегравир представляет собой ингибитор переноса цепи интегразы (ИПЦИ), который связывается с активным участком интегразы и блокирует стадию переноса цепи в процессе интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), являющуюся необходимой для цикла репликации ВИЧ. Биктегравир обладает активностью против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Эмтрицитабин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) и аналогом 2'-дезоксицитидина. Эмтрицитабин фосфорилируется клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата. Эмтрицитабина трифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраиванияя в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Эмтрицитабин обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Тенофовира алафенамид представляет собой нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НтИОТ) и фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Тенофовира алафенамид проникает в клетки, и благодаря повышенной стабильности в плазме и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А тенофовира алафенамид более эффективен, чем тенофовира дизопроксил, в нагрузке тенофовиром мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и макрофаги. Внутри клеток тенофовир далее фосфорилируется с образованием фармакологически активного метаболита — тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраивания в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Тенофовир обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Противовирусную активность биктегравира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитах/макрофагах и CD4+ Т-лимфоцитах.

Противовирусную активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, клеточной линии MAGI CCR5 и МКПК.

Противовирусную активность тенофовира алафенамида в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 подтипа В оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитах/макрофагах и CD4+ Т-лимфоцитах

ФК однократной дозы биктагревира была определена на крысах, собаках и обезьянах. У крыс, самки имели более высокие значения Cmax и AUC0-24 BIC, чем самцы, с 2-3-кратными различиями в зависимости от пола на 90-й и 181-й дни исследования для животных, которым вводили высокую дозу (300 мг/кг/день).

Биктегравир быстро всасывался после приема перорального раствора, достигая максимальных концентраций в плазме (Cmax) в течение 4 часов после приема дозы, он характеризуется широким и быстрым распределением, при очень медленной элиминации. Пероральная биодоступность раствора BIC была от умеренной до высокой (от 42% до 74%).

Пероральная токсичность BIC изучалась на крысах и обезьянах при сроках терапии до 39 недель. Также проводилось предварительное исследование канцерогенности на трансгенных мышах продолжительностью до 4 недель.

У крыс не наблюдалось значительного эффекта при дозах до 300 мг/кг/сутки в течение 26 недель. BIC индуцировал высокую гепатотоксичность (гиперплазия желчных протоков, гипертрофия гепатоцитов, регенеративная гиперплазия, инфильтрат нейтрофилов) с повышенной активностью АЛТ у обезьян, которая сохранялась в фазе восстановления при высокой дозе 1000 мг/кг/день. Нет прямых доказательств того, что гепатобилиарные симптомы, наблюдаемые в исследовании хронической токсичности при введении биктегравира обезьянам-циномолгусам являются значимыми или релевантными для человека.

Неклинические данные по эмтрицитабину не указывают на особую опасность для человека, исходя из стандартных исследований токсичности при многократном введении. Связанные с лечением эффекты были ограничены только группами с высокими дозами и включали изменения параметров эритроцитов (RBC). Неклинические исследования тенофовира алафенамида на крысах и собаках показали, что кости и почки являются основными органами-мишенями с точки зрения токсичности.

BIC, FTC и тенофовира алафенамид не проявили мутагенность или кластогенность в обычных анализах генотоксичности. В стандартных исследованиях канцерогенного потенциала F или TDF не было выявлено особой опасности для человека. BIC не вызывал значительного канцерогенного ответа у трансгенных мышей или у крыс при экспозиции, в 15 и 21 раз выше клинических уровней экспозиции, соответственно.

Исследования биктегравира на животных не выявили признаков тератогенности или влияния на репродуктивную функцию. У потомства самок крыс и кроликов, получавших биктегравир во время беременности, не наблюдалось токсикологически значимого воздействия на конечные точки развития.

Во всех доклинических исследованиях не было других результатов, которые следовало бы учитывать при оценке безопасности трехкомпонентной комбинации.

## Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат РТ-ВСТ (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин Биктарви® (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина у человека, полученные в исследованиях препарата Биктарви®. Клинических исследований лекарственного препарата РТ-ВСТ пока не проводилось.

Биктегравира+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин показан как препарат для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

Основными исследованиями, подтверждающими эффективность FDC B/F/TAF (50/200/25 мг), являются два исследования фазы 3 с участием ВИЧ-инфицированных взрослых, ранее не получавших АРТ (исследования GS-US-380-1489 и GS-US- 380-1490), и два исследования фазы 3 с участием ВИЧ-инфицированных взрослых с подавленной вирусной нагрузкой (исследования GS-US-380-1844 и GS-US-380-1878). Это подтверждается результатами исследования фазы 2 BIC 75 мг + F/TAF у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших АРТ (исследование GS-US-141-1475).

Большое количество данных указывает на то, что биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникновения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных).

На основании данных по безопасности, полученных из отдельных клинических исследова­ний, а также объединенных анализов результатов, касающихся безопасности можно сделать вывод о том, что пероральный прием гразопревира+элбасвира обычно хорошо переносится пациентами с ВИЧ-1 инфекцией. Зарегистрированные НЯ имеют в основном легкую или среднюю степень тяжести.

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований Фаз 2 и 3 с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

На сегодняшний день гразопревир+элбасвир является препаратом в доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более пяти лет.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата РТ-ВСТ, как и оригинального препарата Биктарви®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями.

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований фаз II и III с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина не отмечено.

Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.С целью обеспечения максимальной безопасности применения биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся основанием для рассмотрения соотношения «риск-польза» при назначении биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с биктегравиром+тенофовира алафенамидом+эмтрицитабином, в исследовании будет запрещен.

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

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

### Противопоказания

* повышенная чувствительность к биктегравиру, тенофовира алафенамиду, эмтрицитабину или любому другому компоненту препарата;
* совместное применение с рифампицином и зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*);
* дети в возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг (эффективность и безопасность не установлены у данной популяции);
* период грудного вскармливания;
* пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) (эффективность и безопасность не установлены);
* пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями печени (эффективность и безопасность не установлены);
* взрослые пациенты с тяжелой почечной недостаточностью с расчетным КК ≥15 мл/мин и <30 мл/мин (безопасность у данной популяции не установлена);
* взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности с расчетным КК <15 мл/мин, которым не осуществляется постоянный гемодиализ (безопасность у данной популяции не установлена);
* дети с нарушением функции печени (безопасность у данной популяции не установлена);
* дети с массой тела <35 кг с нарушениями функции почек или дети в возрасте младше 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности (безопасность у данной популяции не установлена).

**С осторожностью**

* пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ;
* у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), включая хронический активный гепатит;
* взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности с расчетным КК <15 мл/мин, которым осуществляется постоянный гемодиализ.

Следует применять с осторожностью со следующими препаратами:

* лекарственные препараты, ингибирующие P-гликопротеин (P-gp) и/или белок резистентности рака молочной железы (BCRP) - верапамил, дронедарон, глекапревир/пибрентасвир;
* антибиотики группы макролидов - азитромицин и кларитромицин;
* пероральные противодиабетические препараты - метформин у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами:

* препараты, потенциально ингибирующие изоферменты CYP3A и UGT1A1 - атазанавир;
* антимикобактериальные препараты - рифабутин, рифапентин;
* противосудорожные препараты - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
* сукральфат;
* иммунодепрессанты - циклоспорин (для в/в применения или для приема внутрь).

Следует избегать совместного применения со следующими препаратами:

* антацидные лекарственные препараты, содержащие магний или алюминий, а также содержащие железо пищевые добавки или лекарственные средства, применяемые натощак;
* лекарственные препараты, содержащие тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемые для лечения вирусного гепатита В;
* противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

На сегодняшний день отсутствуют или имеются ограниченные данные (менее чем 300 сообщений об исходах беременности) о применении биктегравира или тенофовира алафенамида у беременных. Большое количество данных по беременным женщинам (более 1000 исходов) демонстрирует отсутствие врожденных пороков или токсических явлений у плода/новорожденного, связанных с применением эмтрицитабина.

В исследованиях на животных не было выявлено прямых или косвенных вредных эффектов эмтрицитабина в отношении фертильности, беременности, развития плода, родов и постнатального развития. В исследованиях на животных с раздельным применением биктегравира и тенофовира алафенамида не было обнаружено признаков вредного воздействия препаратов на параметры фертильности, беременности или развития плода.

Препарат Биктарви® следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

**Грудное вскармливание**

Сведения о том, выделяются ли биктегравир или тенофовира алафенамид с грудным молоком, отсутствуют. Эмтрицитабин выделяется с грудным молоком. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что биктегравир определяли в плазме новорожденных крыс, вероятно, из-за его присутствия в молоке, без влияния на состояние крысят. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что тенофовир выделяется с грудным молоком.

На сегодняшний день недостаточно информации относительно влияния всех компонентов препарата Биктарви® на новорожденных/детей раннего возраста, в связи с этим, препарат Биктарви® противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Во избежание передачи ВИЧ младенцу ВИЧ-инфицированным женщинам противопоказано осуществлять грудное вскармливание.

**Фертильность**

Данные о влиянии препарата Биктарви® на репродуктивную функцию человека отсутствуют. В исследованиях на животных влияние биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида на спаривание или показатели фертильности отсутствовало.

### Способ применения и дозы

Лечение должно начинаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Рекомендуемая доза препарата Биктарви® у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг 1 таблетка в сутки (для приема внутрь) независимо от приема пищи.

Из-за горького вкуса таблетки не рекомендуется разжевывать, измельчать. Пациенты, которые не могут проглотить таблетку целиком, могут разделить ее пополам и принять обе половины одну за другой, незамедлительно обеспечив прием полной дозы.

Если пропуск приема дозы препарата составляет *менее 18 ч* от обычного времени приема, пациент должен как можно скорее принять препарат Биктарви® и продолжить обычную схему лечения. Если прием дозы препарата пропущен *более чем на 18 ч*, пациенту не нужно принимать эту дозу, а следует просто продолжить прием препарата по обычной схеме.

В случае возникновения рвоты в течение 1 ч после приема препарата Биктарви® пациенту следует принять еще одну таблетку. В случае возникновения рвоты позже, чем через 1 ч после приема препарата Биктарви® в дополнительном приеме еще одной таблетки нет необходимости.

**Применение у особых групп пациентов**

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата Биктарви® у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

*Нарушение функции почек*

Коррекция дозы препарата Биктарви® у пациентов с массой тела ≥35 кг с расчетным КК ≥30 мл/мин не требуется. Коррекция дозы препарата Биктарви® у взрослых с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, не требуется. Тем не менее, в основном следует избегать применения препарата Биктарви®, хотя он может применяться у таких пациентов, если предполагаемая польза превосходит потенциальный риск. В дни проведения гемодиализа препарат Биктарви® следует применять после завершения сеанса гемодиализа.

Препарат Биктарви® противопоказано применять у взрослых пациентов с расчетным КК ≥15 мл/мин и <30 мл/мин или у взрослых пациентов с расчетным КК <15 мл/мин, которым не проводится постоянный гемодиализ, т.к. безопасность препарата у данной популяции не установлена. Препарат Биктарви® противопоказано применять у детей с массой тела <35 кг с нарушениями функции почек или у детей в возрасте младше 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности, т.к. безопасность у данной популяции не установлена.

*Нарушение функции печени*

Коррекция дозы препарата Биктарви® для пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью тяжести печеночной недостаточности не требуется. Действие препарата Биктарви® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не исследовано, поэтому прием препарата Биктарви® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности противопоказан. Препарат Биктарви® противопоказано применять детям с нарушениями функции печени, т.к. безопасность препарата у данной популяции не установлена.

*Дети*

Безопасность и эффективность препарата Биктарви® у детей в возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг не установлены.

### Побочное действие

***Резюме профиля безопасности***

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований фаз II и III с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

**Описание отдельных нежелательных реакций**

В таблице 5-1 перечислены нежелательных реакций согласно классам систем органов и частоте встречаемости. Категории частоты определены следующим образом: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) и редко (от ≥1/10000 до <1/1000).

Таблица ‑. Сводные данные по нежелаьельным реакциям на фоне приема Биктарви®.

|  |  |
| --- | --- |
| **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| Со стороны крови и лимфатической системы | |
| нечасто | анемия2 |
| Нарушения психики | |
| часто | депрессия, необычные сновидения |
| нечасто | суицидальные идеи, суицидальная попытка (в частности, у пациентов с депрессией или психиатрическим заболеванием в анамнезе), тревога, нарушения сна |
| Со стороны нервной системы | |
| часто | головокружение, головная боль |
| Со стороны ЖКТ | |
| часто | диарея, тошнота |
| нечасто | рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей | |
| нечасто | гипербилирубинемия |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | |
| нечасто | ангионевротический отек3,4, сыпь, зуд, крапивница4 |
| редко | синдром Стивенса-Джонсона5 |
| Со стороны костно-мышечной системы | |
| нечасто | артралгия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата | |
| часто | усталость |
| **Примечания:**  1За исключением ангионевротического отека, анемии, крапивницы и синдрома Стивенса-Джонсона, все нежелательные реакции были выявлены в клинических исследованиях с применением препарата Биктарви®. Частота возникновения определялась в клинических исследованиях Фазы 3 с применением препарата Биктарви® при участии ранее не получавших лечения пациентов в течение 144 недель.  2Эта нежелательная реакция не выявлялась в клинических исследованиях с применением препаратов, содержащих эмтрицитабин + тенофовир, но обнаруживалась в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде при применении эмтрицитабина с другими антиретровирусными препаратами.  3Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих эмтрицитабин.  4Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих тенофовира алафенамид.  5Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препарата Биктарви®. Частота рассчитывалась с помощью 3/X, где Х представляет собой совокупное количество субъектов, принимавших препарат Биктарви® в клинических исследованиях (N=3963). | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

*Параметры метаболизма*

Входе антиретровирусной терапии могут увеличиваться масса тела, концентрации липидов и глюкозы в крови.

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунные гепатиты); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти явления могли возникать через много месяцев после начала лечения.

*Остеонекроз*

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной кАРТ. Частота таких случаев неизвестна.

*Изменения уровня креатинина в сыворотке*

Обнаружено, что биктегравир повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина, однако эти изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не влияют на скорость клубочковой фильтрации. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови возникало к 4-й неделе лечения и оставалось стабильным в течение 144 недель. В двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях медиана (Q1, Q3) уровня креатинина в сыворотке повышалась на 0.11 (0.03; 0.19) мг/дл (9.7 [2.7; 16.8] мкмоль/л), 0.11 (0.04; 0.19) мг/дл (9.7 [3.5; 16.8] мкмоль/л) и 0.12 (0.06; 0.21) мг/дл (10.6 [5.3; 18.6] мкмоль/л) к 144 неделе по сравнению с исходным уровнем в группах препарата Биктарви®, абакавира/долутегравира/ламивудина и долутегравира + эмтрицитабина/тенофовира алафенамида соответственно. В клинических исследованиях не зафиксировано случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны почек в группе пациентов, принимавших Биктарви® на протяжении 144 недель.

*Изменения уровня билирубина*

В двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 17% ранее не получавших лечения пациентов на фоне терапии препаратом Биктарви® в течение 144 недель. Повышение было, как правило, 1-й (12%) или 2-й (4%) степени (≥1.0-2.5 × ВГН), и не было связано с нежелательными реакциями или другими лабораторными отклонениями со стороны печени. Пятеро пациентов, принимавших препарат Биктарви® (1%), имели повышение уровня общего билирубина 3 степени, что было учтено, как не относящееся к исследуемому препарату. В клинических исследованиях не было случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны печени в группе Биктарви® в течение 144 недель.

**Другие особые группы пациентов**

*Пациенты с коинфекцией гепатита B (ВГВ) и ВИЧ*

У 16 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, получавших препарат Биктарви® (8 ранее не получавших лечения взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в исследовании Фазы 3; 8 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ с вирусной супрессией в исследовании Фазы 3), профиль безопасности препарата Биктарви® был аналогичен таковому у пациентов с моноинфекцией ВИЧ-1.

*Пациенты пожилого возраста*

В 2 клинических исследованиях и одном специальном клиническом исследовании с включением пациентов в возрасте 65 лет и старше (оценка 86 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией в возрасте 65 лет и старше) принимало участие 111 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали препарат Биктарви®. У этих пациентов не наблюдалось различий в профиле безопасности препарата Биктарви®.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Безопасность эмтрицитабина + тенофовира алафенамида оценивалась у 55 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе и получавших эмтрицитабин + тенофовира алафенамид в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) на протяжении 96 недель в рамках открытого несравнительного клинического исследования. В ходе продолжения этого исследования 10 пациентов были переведены на препарат Биктарви® на 48 недель. Дополнительных нежелательных реакций у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, в этом исследовании не было обнаружено.

*Дети*

Безопасность препарата Биктарви® оценивалась у 50 ВИЧ-1 инфицированных пациентов с вирусологической супрессией в возрасте от 12 до <18 лет и с массой тела ≥35 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы), а также у 50 детей в возрасте от 6 до <12 лет и с массой тела ≥25 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы) в ходе открытого клинического исследования Фазы 2/3. В этом исследовании не наблюдалось новых нежелательных реакций у детей 6 лет и старше, живущих с ВИЧ-1, по сравнению с взрослыми пациентами, живущими с ВИЧ-1. Данные о минеральной плотности костей (МПК) не собирались в ходе этого исследования. Снижение МПК позвоночника и всего тела без включения костей черепа ≥4% было зарегистрировано у детей, получавших другой препарат, содержащий тенофовира алафенамид, в течение 48 недель.

### Передозировка

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением на предмет появления признаков токсичности. Лечение передозировки препаратом Биктарви® включает в себя общие поддерживающие меры, в т.ч. контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Специальный антидот в случае передозировки препаратом Биктарви® отсутствует. Биктегравир обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, маловероятно, что он будет в значительной степени выведен путем гемодиализа или перитонеального диализа. Эмтрицитабин можно удалить посредством гемодиализа, который выводит приблизительно 30% дозы эмтрицитабина за период диализа длительностью 3 ч, если он начат в пределах 1.5 ч после приема эмтрицитабина. Тенофовир эффективно удаляется путем гемодиализа с коэффициентом экстракции приблизительно 54%. Неизвестно, можно ли удалить эмтрицитабин или тенофовир с помощью перитонеального диализа.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия препарата Биктрави® с другими лекарственными средствами проводили только с участием взрослых людей.

Препарат Биктарви® не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, для лечения инфекции ВГВ.

*Биктегравир*

Биктегравир является субстратом изоферментов CYP3A и UGT1A1. Одновременное применение биктегравира и лекарственных средств, потенциально индуцирующих как изофермент CYP3A, так и UGT1A1, таких как рифампицин или Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*, может привести к существенному снижению концентрации биктегравира в плазме, что может сопровождаться снижением терапевтического эффекта препарата Биктарви® и развитием резистентности к нему, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств противопоказано. Одновременное применение биктегравира с лекарственными препаратами, потенциально ингибирующими как изофермент CYP3A, так и UGT1A1, такими как атазанавир, может привести к значительному повышению концентрации биктегравира в плазме. В связи с этим, одновременное назначение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Биктегравир является субстратом как P-gp, так и BCRP. Клиническое значение этого свойства неизвестно. В связи с этим следует с осторожностью применять биктегравир с препаратами, которые подавляют P-gp и/или BCRP (например, c антибиотиками группы макролидов, циклоспорином, верапамилом, дронедароном, глекапревиром/пибрентасвиром) см. таблицу 5-2. Биктегравир подавляет транспортер органических катионов 2 (ОСТ2) и транспортер множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1) *in vitro*. Одновременное применение препарата Биктарви® с субстратом OCT2 и MATE1 метформином не приводит к клинически значимому повышению экспозиции метформина. Препарат Биктарви® можно назначать одновременно с субстратами OCT2 и MATE1. Биктегравир не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома CYP *in vivo*.

*Эмтрицитабин*

Исследования*in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий между препаратами показали, что вероятность опосредованных цитохромом CYP взаимодействий эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами является низкой. Совместное применение эмтрицитабина с лекарственными препаратами, которые выводятся путем активной канальцевой секреции, может повышать концентрации эмтрицитабина и/или совместно принимаемого лекарственного препарата. Лекарственные препараты, снижающие функцию почек, могут увеличивать концентрации эмтрицитабина.

*Тенофовира алафенамид*

Тенофовира алафенамид переносится P-gp и BCRP. Одновременное применение препарата Биктарви® с лекарственными препаратами, оказывающими выраженное влияние на активность P-gp и BCRP, может привести к изменению абсорбции тенофовира алафенамида. Ожидается, что лекарственные препараты, которые стимулируют активность P-gp (например, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), будут снижать абсорбцию тенофовира алафенамида, что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Биктарви® и развитию резистентности к нему. Одновременное применение препарата Биктарви® с другими лекарственными препаратами, которые подавляют активность P-gp и BCRP, может привести к повышению абсорбции и концентрации в плазме тенофовира алафенамида. Тенофовира алафенамид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP3A *in vivo*.

*Другие взаимодействия*

Взаимодействия между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и применяемыми одновременно лекарственными препаратами представлены ниже в таблице 5-2 (повышение обозначено символом "↑", снижение - символом "↓", а отсутствие изменений - символом "↔"; границы отсутствия эффекта находятся в диапазоне 70-143%).

Таблица ‑. Взаимодействие между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами.

| **Лекарственный препарат (терапевтическая группа) /**  **Возможный механизм взаимодействия** | **Влияние на концентрации препарата.** **Среднее процентное изменение** **AUC, Cmax, Cmin** | **Рекомендации** **по совместному применению** **с препаратом Биктарви®** |
| --- | --- | --- |
| ***Лекарственные препараты растительного происхождения*** | | |
| Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение может привести к снижению концентраций биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение со зверобоем продырявленным противопоказано из-за влияния на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви® |
| ***Противоинфекционные препараты*** | | |
| **Антимикобактериальные препараты** | | |
| Рифампицин (600 мг 1 раз/сут), биктегравир1 (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp) | Биктегравир: AUC: ↓ 75% Cmax: ↓ 28% Взаимодействие с тенофовира алафенамидом не изучено. Совместное применение с рифампицином может привести к снижению концентрации тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение противопоказано из-за влияния на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви® |
| Рифабутин (300 мг 1 раз/сут), биктегравир1 (Индукция изофермента CYP3A и P-gp) | Биктегравир: AUC: ↓ 38% Cmin: ↓ 56% Cmax: ↓ 20% Взаимодействие с тенофовира алафенамидом не изучено. Совместное применение с рифабутином может привести к снижению концентрации тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение не рекомендуется из-за ожидаемого снижения концентрации тенофовира алафенамида |
| Рифапентин (Индукция изофермента CYP3A и P-gp) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с рифапентином может привести к снижению концентрации биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение не рекомендуется |
| **Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1** | | |
| Атазанавир (300 мг 1 раз/сут), кобицистат (150 мг 1 раз/сут), биктегравир1 (Ингибирование изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp/BCRP) | Биктегравир: AUC: ↑ 306% Cmax: ↔ | Совместное применение не рекомендуется |
| Атазанавир (400 мг 1 раз/сут), биктегравир1 (Ингибирование изоферментов CYP3A и UGT1A1) | Биктегравир: AUC: ↑ 315% Cmax: ↔ |
| **Лекарственные препараты для лечения вирусного гепатита C** | | |
| Ледипасвир/софосбувир (90 мг/400 мг 1 раз/сут), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин2 | Биктегравир: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ Cmax: ↔  Ледипасвир: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔  Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| Велпатасвир/воксилапревир/софосбувир (100/100/400 + 100 мг3 1 раз/сут), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин (Ингибирование P-gp/BCRP) | Биктегравир: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Тенофовира алафенамид: AUC: ↑ 57% Cmax: ↑ 28%  Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔  Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Велпатасвир: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Воксилапревир: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| **Противогрибковые средства** | | |
| Вориконазол (300 мг 2 раза/сут), биктегравир1 (Ингибирование изофермента CYP3A) | Биктегравир: AUC: ↑ 61% Cmax: ↔ | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| Итраконазол Позаконазол (Ингибирование P-gp/BCRP) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с итраконазолом или позаконазолом может привести к повышению концентрации биктегравира в плазме |
| **Антибиотики группы макролидов** | | |
| Азитромицин Кларитромицин (Ингибирование P-gp) | Взаимодействие не изучено. Совместное применение с азитромицином или кларитромицином может привести к повышению концентрации биктегравира в плазме | Следует соблюдать осторожность из-за потенциального влияния этих препаратов на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви® |
| ***Противосудорожные препараты*** | | |
| Карбамазепин (титруемый с 100 мг до 300 мг 2 раза/сут), тенофовира алафенамид/эмтрицитабин4 (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp) | Тенофовира алафенамид: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 57%  Взаимодействие с биктегравиром не изучено. Совместное применение карбамазепина может привести к снижению концентрации биктегравира в плазме | Совместное применение не рекомендуется |
| Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с окскарбазепином, фенобарбиталом или фенитоином может привести к снижению концентраций биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение не рекомендуется |
| ***Антацидные препараты, БАД и препараты, содержащие буферные компоненты*** | | |
| Антацидные суспензии, содержащие магний/алюминий (20 мл однократная доза5), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами) | Биктегравир (прием антацидной суспензии за 2 ч, натощак): AUC: ↓ 52% Cmax: ↓ 58%  Биктегравир (прием антацидной суспензии через 2 ч, натощак): AUC: ↔ Cmax: ↔  Биктегравир (одновременное применение натощак): AUC: ↓ 79% Cmax: ↓ 80%  Биктегравир (одновременное применение во время еды): AUC: ↓ 47% Cmax: ↓ 49% | Препарат Биктарви® не следует принимать одновременно с пищевыми добавками или лекарственными средствами, содержащими магний и/или алюминий, из-за ожидаемого значительного снижения экспозиции биктегравира. Препарат Биктарви® следует принимать не менее чем за 2 ч до еды или во время еды через 2 ч после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий |
| Железа фумарат (324 мг однократно), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами) | Биктегравир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 63% Cmax: ↓ 71%  Биктегравир (одновременное применение во время еды): AUC: ↔ Cmax: ↓ 25% | Препарат Биктарви® следует принимать не менее чем за 2 ч до приема пищевых добавок или лекарственных средств, содержащих железо, или во время еды |
| Кальция карбонат (1200 мг однократно), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами) | Биктегравир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 33% Cmax: ↓ 42%  Биктегравир (одновременное применение во время еды) AUC: ↔ Cmax: ↔ | Препарат Биктарви® и пищевые добавки или лекарственные средства, содержащие кальций, можно принимать одновременно, вне зависимости от приема пищи |
| Сукральфат (Образование хелатных форм с поливалентными катионами) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение может привести к снижению концентраций биктегравира в плазме | Совместное применение не рекомендуется |
| ***Антидепрессанты*** | | |
| Сертралин (50 мг однократно), тенофовира алафенамид6 | Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ Cmax: ↔  Сертралин: AUC: ↔ Cmax: ↔  Взаимодействия с биктегравиром и эмтрицитабином не ожидается | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| ***Иммунодепрессанты*** | | |
| Циклоспорин (в/в или внутрь) (Ингибирование P-gp) | Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Ожидается, что совместное применение с циклоспорином (в/в или внутрь) приведет к повышению концентрации как биктегравира, так и тенофовира алафенамида в плазме | Совместное применение с циклоспорином (в/в или внутрь) не рекомендуется. При необходимости назначения комбинации препаратов рекомендуется проведение клинического и биологического мониторинга, особенно в отношении функции почек и мочевыводящих путей |
| ***Пероральные противодиабетические препараты*** | | |
| Метформин (500 мг 2 раза/сут), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин (Ингибирование OCT2/MATE1) | Метформин: AUC: ↑ 39% Cmin: ↑ 36% Cmax: ↔ | При совместном применении у пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести необходимо тщательное наблюдение при совместном применении биктегравира и метформина из-за повышенного риска развития лактатацидоза у таких пациентов. При необходимости следует выполнить коррекцию дозы метформина |
| ***Пероральные контрацептивы*** | | |
| Норгестимат (0.180/0.215/0.250 мг 1 раз/сут) / этинилэстрадиол (0.025 мг 1 раз/сут), биктегравир1 | Норэлгестромин: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Норгестрел: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔  Этинилэстрадиол: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| Норгестимат (0.180/0.215/0.250 мг 1 раз/сут), этинилэстрадиол (0.025 мг 1 раз/сут), тенофовира алафенамид/эмтрицитабин4 |
| ***Седативные/снотворные препараты*** | | |
| Мидазолам (2 мг, сироп для приема внутрь, однократно), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин | Мидазолам: AUC: ↔ Cmax: ↔ | Коррекция дозы при совместном применении не требуется |
| **Примечания:**  1Это исследование было выполнено с применением биктегравира 75 мг однократно.  2Это исследование было выполнено с применением биктегравира/тенофовира алафенамида/эмтрицитабина 75/25/200 мг 1 раз/сут.  3Исследование, выполненное с дополнительным применением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, ожидаемой у ВИЧ-инфицированных пациентов.  4Это исследование было выполнено с применением эмтрицитабина/тенофовира алафенамида 200/25 мг 1 раз/сут.  5Антацидный препарат с максимальной активностью содержал 80 мг алюминия гидроксида, 80 мг магния гидроксида и 8 мг симетикона на 1 мл.  6Это исследование было выполнено с применением кобистата/тенофовира алафенамида/элвитегравира/эмтрицитабина 150/10/150/200/ мг 1 раз/сут.  На основании результатов исследований межлекарственных взаимодействий, проведенных с применением препарата Биктарви® или компонентов препарата Биктарви®, не ожидается клинически значимых межлекарственных взаимодействий с: амлодипином, аторвастатином, бупренорфином, дроспиреноном, фамцикловиром, фамотидином, флутиказоном, метадоном, налоксоном, норбупренорфином, омепразолом или розувастатином. | | |

### Особые указания

*Пациенты с сочетанной инфекцией, обусловленной ВИЧ и вирусом гепатита В или С*

Получающие антиретровирусную терапию пациенты с хроническим гепатитом В или С подвергаются повышенному риску тяжелых или потенциально приводящих к летальному исходу неблагоприятных реакций со стороны печени. Данные относительно безопасности и эффективности препарата Биктарви® у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ-1 и вирусом гепатита С (ВГС), ограничены. Препарат Биктарви® содержит тенофовира алафенамид, который обладает активностью против вируса гепатита В (ВГВ). Прерывание терапии препаратом Биктарви® у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ может быть связано с тяжелыми обострениями гепатита. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, прервавших прием препарата Биктарви®, при помощи последующего как клинического, так и лабораторного наблюдения в течение хотя бы нескольких месяцев после отмены лечения.

*Нарушение функции печени*

Безопасность и эффективность препарата Биктарви® у пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями печени не установлены. Пациенты с уже имеющейся печеночной дисфункцией, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени в процессе комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) и должны находиться под наблюдением согласно общепринятой практике. В случае появления признаков обострения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть прерывание или приостановление лечения.

*Масса тела и метаболические параметры*

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, уровня липидов и концентрации глюкозы в крови. Эти изменения могут частично быть связаны с борьбой с заболеванием и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения, тогда как убедительные доказательства, связывающие набор массы тела с какой-либо особой схемой лечения, отсутствуют. Для контроля содержания липидов и глюкозы в крови следует обращаться к рекомендациям по лечению ВИЧ. Расстройства липидного обмена необходимо лечить принятыми в клинической практике методами.

*Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного действия*

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов могут оказывать воздействие на митохондриальную функцию в различной степени, что наиболее ярко выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов в утробе и/или в постнатальный период; это главным образом касается схем лечения, включающих зидовудин. К основным описанным побочным реакциям относятся гематологические заболевания (анемия, нейтропения) и метаболические расстройства (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти осложнения зачастую носят временный характер. Изредка регистрируются неврологические нарушения с поздним началом (гипертония, судороги, аномальное поведение). Носят ли неврологические нарушения такого рода временный или стойкий характер, в настоящее время неизвестно. Полученные данные необходимо принимать во внимание для каждого подвергавшегося в утробе воздействию нуклеозидных/нуклеотидных аналогов ребенка, у которого обнаруживаются серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Полученные данные не затрагивают действующие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предупреждения вертикальной передачи ВИЧ.

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время назначения комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные микроорганизмы и вызывать тяжелые клинические состояния или обострение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Соответствующие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и вызванную Pneumocystis jirovecii пневмонию. Любые воспалительные симптомы нужно оценивать и назначать лечение при необходимости. Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоимунные гепатиты) на фоне восстановления иммунитета, однако отмеченное время начала заболевания сильно отличалось, и эти случаи могли возникать через много месяцев после начала лечения.

*Оппортунистические инфекции*

Пациентов следует предупредить, что препарат Биктарви® или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию и что у них могут продолжаться развиваться оппортунистические инфекции и прочие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с сопутствующими ВИЧ заболеваниями.

*Остеонекроз*

Хотя этиология заболевания считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, выраженную иммуносупрессию, повышенный ИМТ), сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ и/или при долговременном применении кАРТ. Пациентам необходимо порекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они почувствуют боль и ломоту в суставах, скованность в суставах или затруднения при движении.

*Нефротоксичность*

Сообщалось о постмаркетинговых случаях нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность и проксимальную почечную тубулопатию при применении препаратов, содержащих тенофовира алафенамид. Нельзя исключать потенциальный риск развития нефротоксичности в результате длительного воздействия низких уровней тенофовира при применении тенофовира алафенамида.

Рекомендуется проводить оценку функции почек у всех пациентов перед началом или в момент начала терапии препаратом Биктарви®, а также проводить ее мониторинг у всех пациентов по мере клинической необходимости. При развитии клинически значимого ухудшения почечной функции или при появлении признаков проксимальной почечной тубулопатии следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Биктарви®.

*Взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на постоянном гемодиализе*

В основном, следует избегать применения препарата Биктарви® в данной популяции, хотя он может применяться у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, если предполагаемая польза превосходит потенциальный риск. В исследовании эмтрицитабина + тенофовира алафенамида в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) у инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, эффективность сохранялась на протяжении 96 недель, при этом экспозиция эмтрицитабина была значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Эффективность также сохранялась в ходе продолжения этого исследования, в котором 10 пациентов были переведены на препарат Биктарви® на 48 недель. Несмотря на то, что дополнительных нежелательных реакций не было обнаружено, значение повышения экспозиции эмтрицитабина остается неясным.

*Назначение совместно с другими лекарственными препаратами*

Препарат Биктарви® не следует применять натощак одновременно с антацидными препаратами, содержащими магний или алюминий, или с пищевыми добавками или лекарственными средствами, в состав которых входит железо. Препарат Биктарви® следует принимать не менее чем за 2 ч до или во время еды через 2 ч после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий. Препарат Биктарви® следует принимать не менее чем за 2 ч до приема пищевых добавок или лекарственных средств, содержащих железо, или во время еды.

Некоторые лекарственные препараты не рекомендуется применять одновременно с препаратом Биктарви®: атазанавир, карбамазепин, циклоспорин (для в/в применения или приема внутрь), окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифапентин, сукральфат. Препарат Биктарви® не следует назначать одновременно с другими антиретровирусными препаратами.

*Вспомогательные вещества*

Препарат Биктарви® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

*Использование в педиатрии*

Сообщалось о снижении МПК (≥4%) позвоночника и всего тела без включения костей черепа у пациентов в возрасте между 6 и <12 годами, получавших препараты, содержащие тенофовира алафенамид, в течение 48. Долгосрочные эффекты изменений МПК на растущую кость, включая риск переломов, не ясны. Рекомендуется мультидисциплинарный подход для принятия решения о соответствующем мониторинге во время лечения.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

Препарат Биктарви® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном возникновении головокружения на фоне применения компонентов препарата Биктарви®.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – это современный метод терапии ВИЧ-инфекции. Она подразумевает прием 3-4 препаратов, действие которых направлено на подавление вируса иммунодефицита.  ВААРТ оказывает глубокое воздействие на устранение иммунодефицитов, связанных с хронической ВИЧ-инфекцией, и у пациентов, получивших ВААРТ на ранних стадиях, ожидаемая продолжительность жизни приближается к таковой у пациентов без ВИЧ-1-инфекции. Комбинированная терапия может значительно снизить вероятность передачи вируса.

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин является примером комбинированного препарата, который можно принимать в качестве комплексной схемы лечения вируса иммунодефицита человека, это полный курс лечения, который сочетает в себе 3 лекарства в одной таблетке на основе ингибитора переноса цепи интегразы (ИПЦИ).

Биктегравир представляет собой ИПЦИ, который связывается с активным участком интегразы и блокирует стадию переноса цепи в процессе интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), являющуюся необходимой для цикла репликации ВИЧ. Биктегравир обладает активностью против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Тенофовира алафенамид представляет собой нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НтИОТ) и фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Тенофовира алафенамид проникает в клетки, и благодаря повышенной стабильности в плазме и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А тенофовира алафенамид более эффективен, чем тенофовира дизопроксил, в нагрузке тенофовираом мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и макрофаги. Внутри клеток тенофовира далее фосфорилируется с образованием фармакологически активного метаболита — тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраивания в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Тенофовира обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Эмтрицитабин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) и аналогом 2'-дезоксицитидина. Эмтрицитабин фосфорилируется клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата. Эмтрицитабина трифосфат ингибирует репликацию ВИЧ посредством встраиванияя в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ, что приводит к прерыванию цепи ДНК. Эмтрицитабин обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Для изучения биктегравира+тенофовира алафенамида+эмтрицитабина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства данного комбинированного препарата.

Режим биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин одобрен FDA в 2018 году как оригинальный препарат Биктарви®, он является самым маленьким режимом по количеству действующего вещества (50 мг биктегравира, 200 мг эмтрицитабина и 25 мг TAF).

Для оценки эффективности и безопасности препарата было проведено исследование BICSTaR. В исследование было включено 1135 пациентов. После 12 месяцев лечения Биктарви® помог достичь и удержать подавленную вирусную нагрузку у 97% (149/157) взрослых, до этого не принимавших АРВ-терапию, и у 96% (771/800) пациентов, уже проходивших ранее лечение от ВИЧ. В число участников также входили люди в возрасте 50 лет и старше и пациенты с числом клеток CD4 менее 200.

Участники обеих групп имели высокую приверженность к Биктарви® (91%). Препарат в целом хорошо переносился пациентами. 148 опрошенных имели нежелательные побочные явления и 2 человека — серьезные побочные эффекты. Чаще всего встречались: увеличение веса (3%), тошнота (1%), депрессия (1%), головная боль (1%), утомляемость (1%), диарея (1%) и нарушение сна (1%).

Препарат показал свою эффективность во всех испытаниях. По итогам 48-недельного исследования не было зафиксировано ни одного факта лекарственной устойчивости вируса. Ни один участник не прекратил принимать схему из-за тяжёлых побочных эффектов.

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин имеет большой опыт клинического применения и может удовлетворить особые потребности в лечении различных групп людей, включая мужчин и женщин, стареющих с ВИЧ, и тех, кто имеет несколько сопутствующих заболеваний. Благодаря высокой эффективности и безопасности, биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении ВИЧ-1 инфекции.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин (препарат Биктарви®) 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.

PT-BCT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) - воспроизведенный препарат биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Биктарви®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг+25 мг+200 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

Биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин один из самых современных препаратов с инновационным режимом лечения. Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-1 инфекции, повысить её доступность, а также повысить приверженность терапии за счет ее простоты и удобства: небольшую таблетку следует принимать всего один раз в день, независимо от графика приема пищи и режима сна.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.