

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РАЛТЕГРАВИР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ралтегравир.

Каждая таблетка содержит 400 мг ралтегравира (в виде ралтегравира калия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат РАЛТЕГРАВИР показан к применению для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1-инфекции), в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей начиная с 6 лет с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение препаратом РАЛТЕГРАВИР проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата РАЛТЕГРАВИР для взрослых – 400 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов*Пожилые пациенты*

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении ралтегравира у пожилых пациентов (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и эффективность ралтегравира у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени не установлены. Таким образом, ралтегравир следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

У детей 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг рекомендуемая доза составляет 400 мг 2 раза в сутки.

Препарат РАЛТЕГРАВИР не следует применять у детей в возрасте до 6 лет и с массой тела менее 25 кг (в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования).

Способ применения

Внутрь.

Таблетки препарата РАЛТЕГРАВИР нельзя жевать, крошить и разламывать.

Препарат применяется вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают от ВИЧ-инфекции и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью.

Также пациенты должны быть проинформированы о том, что у них все еще могут развиваться инфекции или другие состояния, распространенные среди ВИЧ-инфицированных пациентов (оппортунистические инфекции). Во время терапии ралтегравиром важно оставаться под наблюдением врача.

Ралтегравир имеет относительно низкий генетический барьер к развитию резистентности, поэтому для повышения эффективности лечения и снижения риска развития резистентности к ралтегравиру его необходимо назначать в комбинации с двумя другими активными антиретровирусными средствами, если это возможно.

Важно объяснить пациентам необходимость изучить листок-вкладыш перед началом терапии препаратом РАЛТЕГРАВИР и перечитывать его каждый раз при получении очередного рецепта от врача. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать врачу о появлении каких-либо необычных симптомов либо сохранении или ухудшении любого известного симптома.

Синдром восстановления иммунитета

На начальных этапах комбинированной АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться так называемый «синдром восстановления иммунитета», т.е. воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные

оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистную пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*, диссеминированные или очаговые микобактериальные инфекции и др.). Это может способствовать ухудшению состояния пациента и усилению имеющихся симптомов. Обычно такая реакция может наблюдаться в первые недели или месяцы после начала комбинированной терапии. Любые воспалительные симптомы должны быть оценены и при необходимости назначено лечение. При развитии синдрома восстановления иммунитета были описаны такие аутоиммунные расстройства, как базедова болезнь. Тем не менее, развитие таких нарушений может наблюдаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Несмотря на то что этиология данного осложнения считается многофакторной (включая терапию кортикостероидами, употребление алкоголя, тяжелый иммунодефицит, высокий индекс массы тела), описаны случаи развития остеонекроза, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и/или при длительном приеме комбинированной АРВТ.

Пациентам, у которых появились такие симптомы, как боль в суставах, скованность или ограничение подвижности, нужна срочная консультация специалиста.

Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности

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

Миопатия и рабдомиолиз

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

Нарушение функции печени

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

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

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

Кожная сыпь

У пациентов, ранее получавших АРВТ, при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, принимающих эти препараты по отдельности (см. раздел 4.8).

Депрессия

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

Антациды

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

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Рифампицин

Следует соблюдать осторожность при назначении ралтегравира одновременно с мощными индукторами уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A1 (УДФ-ГТ1A1), такими как рифампицин. Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме; влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и ралтегравиром доза ралтегравира у взрослых пациентов должна быть увеличена в 2 раза. Нет данных относительно возможности коррекции доз препаратов при одновременном применении ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат РАЛТЕГРАВИР содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* было показано, что ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450, не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не ингибирует УДФ-ГТ1A1 и 2B7. Кроме того, *in vitro* ралтегравир не индуцирует CYP3A4 и не является ингибитором Р-гликопротеин-опосредованного транспорта. На основании этих данных можно сделать вывод, что ралтегравир не влияет на фармакокинетические параметры лекарственных средств, которые являются субстратами указанных ферментов или Р-гликопротеина.

Как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, ралтегравир выводится в основном посредством метаболизма (глюкуронирования) по УДФ-ГТ1A1-опосредованному пути.

В фармакокинетике ралтегравира наблюдалась значимая интер- и интраиндивидуальная изменчивость.

Влияние ралтегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

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

В некоторых исследованиях при одновременном применении ралтегравира и дарунавира наблюдалось незначительное снижение концентрации дарунавира в плазме крови.

Механизм данного явления неизвестен. Тем не менее, влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не является клинически значимым.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику ралтегравира

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ралтегравира с мощными индукторами УДФ-ГТ1A1 (например, рифампицином), учитывая, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1A1. Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови. Влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее, если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу ралтегравира у взрослых. Данные по одновременному применению ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют. Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенobarбитал, на систему УДФ-ГТ1A1 неизвестно. Менее мощные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикостероиды, зверобой продырявленный, пиоглитазон) могут применяться одновременно с ралтегравиром в рекомендованной дозе. Одновременное применение ралтегравира с сильными ингибиторами УДФ-ГТ1A1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее сильные ингибиторы УДФ-ГТ1A1 (например, индинавир и саквинавир) также могут повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, но в меньшей степени по сравнению с атазанавиром. Кроме того, тенофовира дизопроксил фумарат может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако механизм этого влияния неизвестен. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовира дизопроксил фумарат, в целом идентичен таковому у пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекции дозы не требуется.

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

рекомендуется.

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

Одновременное применение ралтегравира с другими лекарственными средствами, повышающими значения pH желудочного сока (например, омепразолом или фамотидином), может повысить скорость абсорбции ралтегравира и, соответственно, концентрацию ралтегравира в плазме крови. В клиническом исследовании профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, был сопоставим с таковым у пациентов, не принимавших данные лекарственные средства. При одновременном применении с ингибиторами протонного насоса или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов коррекции дозы ралтегравира не требуется.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные по фармакокинетическому взаимодействию ралтегравира и других лекарственных средств у взрослых пациентов

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие – изменение (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
Антиретровирусные лекарственные средства		
<i>Ингибиторы протеазы (ИП)</i>		
Атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 41% Ралтегравир C _{12 ч} ↑ 77% Ралтегравир C _{max} ↑ 24% (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
Типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 24% Ралтегравир C _{12 ч} ↓ 55% Ралтегравир C _{max} ↓ 18% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 36% Ралтегравир C _{12 ч} ↓ 21% Ралтегравир C _{max} ↓ 36% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
Этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 10% Ралтегравир C _{12 ч} ↓ 34% Ралтегравир C _{max} ↓ 11% (индукция УДФ-ГТ1А1) Этравирин AUC ↑ 10% Этравирин C _{12 ч} ↑ 17% Этравирин C _{max} ↑ 4%	Коррекции доз ралтегравира или этравирина не требуется
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовира дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 49% Ралтегравир C _{12 ч} ↑ 3% Ралтегравир C _{max} ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир AUC ↓ 10% Тенофовир C _{12 ч} ↓ 13%	Коррекции доз ралтегравира или тенофовира дизопроксил фумарата не требуется

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие – изменение (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
	Тенофовир $C_{\max}$ ↓ 23%	
<i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>		
Маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 37% Ралтегравир $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 28% Ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 33% (механизм взаимодействия неизвестен) Маравирок AUC ↓ 14% Маравирок $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 10% Маравирок $C_{\max}$ ↓ 21%	Коррекции дозы ралтегравира или маравирока не требуется
<i>Лекарственные средства против вируса гепатита С</i>		
<i>Ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С</i>		
Боцепревир (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 4% Ралтегравир $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 25% Ралтегравир $C_{\max}$ ↑ 11% (механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекции дозы ралтегравира или боцепревира не требуется
<i>Противомикробные препараты</i>		
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
Рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 40% Ралтегравир $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 61% Ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 38% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови. Если комбинированной терапии с рифампицином избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы ралтегравира в 2 раза
<i>Седативные препараты</i>		
Мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Мидазолам AUC ↓ 8% Мидазолам $C_{\max}$ ↑ 3%	Коррекции доз ралтегравира или мидазолама не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является индуктором или ингибитором CYP3A4 и что ралтегравир не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4
<i>Антациды</i>		
Антациды, содержащие алюминий или магний (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Одновременно с ралтегравиром: – ралтегравир AUC ↓ 49% – ралтегравир $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 63% – ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 44% За 2 часа до приема ралтегравира: – ралтегравир AUC ↓ 51% – ралтегравир $C_{12\text{ ч}}$ ↓ 56% – ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 51% Через 2 часа после приема	Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение ралтегравира и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие – изменение (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
	ралтегравира: – ралтегравир AUC ↓ 30% – ралтегравир C_{12 ч} ↓ 57% – ралтегравир C_{max} ↓ 22% За 6 часов до приема ралтегравира: – ралтегравир AUC ↓ 13% – ралтегравир C_{12 ч} ↓ 50% – ралтегравир C_{max} ↓ 10% Через 6 часов после приема ралтегравира: – ралтегравир AUC ↓ 11% – ралтегравир C_{12 ч} ↓ 49% – ралтегравир C_{max} ↓ 10% (хелатирование катионами металлов)	
Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 55% Ралтегравир C_{12 ч} ↓ 32% Ралтегравир C_{max} ↓ 52% (хелатирование катионами металлов)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса		
Омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 37% Ралтегравир C_{12 ч} ↑ 24% Ралтегравир C_{max} ↑ 51% (увеличение растворимости)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
Фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 44% Ралтегравир C_{12 ч} ↑ 6% Ралтегравир C_{max} ↑ 60% (увеличение растворимости)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется
Гормональные контрацептивы		
Этинилэстрадиол, норэргестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Этинилэстрадиол AUC ↓ 2% Этинилэстрадиол C_{max} ↑ 6% Норэргестромин AUC ↑ 14% Норэргестромин C_{max} ↑ 29%	Коррекции доз ралтегравира или гормональных контрацептивов (эстроген- и/или прогестагенсодержащих) не требуется
Опиоидные анальгетики		
Метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Метадон AUC ↔ Метадон C_{max} ↔	Коррекции доз ралтегравира или метадона не требуется

AUC – площадь под кривой «плазменная концентрация–время»; C_{max} – максимальная плазменная концентрация препарата; C_{12 ч} – плазменная концентрация препарата через 12 часов после приема.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Умеренное количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в день во II и/или III триместре (между предполагаемыми исходами беременности 300–1000), указывает на отсутствие повышенного риска фето- или неонатальной токсичности.

Ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в день можно применять во время беременности, если это необходимо по клиническим показаниям.

Регистр применения АРВТ во время беременности

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при применении ралтегравира во время беременности был создан Международный регистр применения АРВТ во время беременности. Врачам рекомендуется вносить информацию о пациентах в этот регистр с помощью электронной почты SM_APR@APRegistry.com.

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

Лактация

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

Риск для новорожденных и детей грудного возраста исключить нельзя.

Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Фертильность

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

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

Влияние применения ралтегравира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не исследовалось. Учитывая возможность развития на фоне лечения ралтегравиром головокружения, слабости, сонливости и нечеткости зрения, которые могут влиять на указанные способности, следует проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности ралтегравира основан на результатах обобщенных данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований с участием взрослых пациентов, ранее получавших АРВТ, и взрослых пациентов, ранее не получавших АРВТ. В объединенном анализе результатов клинических исследований АРВТ у взрослых пациентов, ранее получавших АРВТ, частота отмены терапии по причине нежелательных

реакций составила 3,9% в группе пациентов, принимавших ралтегравир и оптимизированную дополнительную терапию, и 4,6% в группе пациентов, принимавших плацебо и оптимизированную дополнительную терапию. Частота отмены терапии по причине нежелательных реакций у взрослых пациентов, ранее не получавших АРВТ, составила 5,0% в группе пациентов, принимавших ралтегравир одновременно с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом, и 10,0% в группе пациентов, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат. Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения были головная боль, тошнота и боль в животе. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь. В клинических исследованиях частота случаев отмены ралтегравира вследствие нежелательных реакций составила $\leq 5\%$.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлены данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клинических исследованиях, с различной степенью вероятности связанных с приемом ралтегравира или его комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией по частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении ралтегравира или его комбинации с другими антиретровирусными препаратами

Частота нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	Генитальный герпес, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, абсцесс лимфоузла, контактный дерматит, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Нечасто	Папилломатоз кожи
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Снижение аппетита
Нечасто	Кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена
<i>Психические нарушения</i>	

Часто	Необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения, депрессия
Нечасто	Психические расстройства, суицидальные попытки, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленное настроение, большое депрессивное расстройство, бессонница середины ночи, изменения настроения, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи, суицидальное поведение (особенно у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность
Нечасто	Амнезия, синдром запястного канала, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор, снижение качества сна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Снижение остроты зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Часто	Вертиго
Нечасто	Шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	«Приливы» крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	Чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия
Нечасто	Гастрит, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальное кровотечение
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Кожная сыпь
Нечасто	Акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, липоатрофия лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия, липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, синдром

	Стивенса–Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия, рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Астения, слабость, лихорадка
Нечасто	Дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, подчелюстное новообразование, периферические отеки, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Повышение активности в плазме аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов
Нечасто	Снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение активности в плазме щелочной фосфатазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации альбумина; повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в том числе определяемой натощак), азота мочевины, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности; повышение значения международного нормализованного отношения (МНО); снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови; наличие глюкозы в моче, наличие эритроцитов в моче; увеличение окружности талии; увеличение или снижение массы тела
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Нечасто	Непреднамеренная передозировка

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и ранее не получавших АРВТ, наблюдались случаи развития злокачественных новообразований при использовании комбинации ралтегравира с другими антиретровирусными средствами.

Характеристика и частота злокачественных новообразований соответствовали таковым у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Риск развития злокачественных новообразований в клинических исследованиях был одинаков как в группах пациентов, принимавших ралтегравир, так и в группах пациентов, принимавших препараты сравнения.

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

Сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными

факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным воздействием комбинированной АРВТ. Частота развития остеонекроза неизвестна.

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, кожная сыпь, независимо от этиологии, чаще наблюдалась при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром, чем при применении данных препаратов по отдельности. Тем не менее, частота развития кожной сыпи, связанной с приемом препаратов, была сопоставима во всех трех группах лечения. Кожная сыпь была легкой и умеренной степени тяжести и не влияла на продолжение АРВТ. У пациентов, ранее не получавших АРВТ, при лечении ралтегравиром в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом сыпь развивалась реже, чем при лечении эфавирензом в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом.

Прочие особые популяции

Пациенты с коинфекцией гепатитом В и/или С

В целом профиль безопасности ралтегравира у пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРВТ, коинфицированных хроническим (но не острым) активным гепатитом В и/или С, был аналогичен таковому у пациентов без коинфекции гепатитом В и/или С, хотя частота отклонения активности АЛТ и АСТ иногда была выше в группах с коинфекцией гепатитом В и/или С.

Дети

По результатам клинических исследований применения ралтегравира в рекомендованных дозах в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами у ВИЧ-1-инфицированных детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет было установлено, что частота, тип и выраженность нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

У одного пациента наблюдались следующие связанные с приемом препарата нежелательные реакции: психомоторная гиперактивность 3-й степени, нарушение поведения и бессонница. У другого пациента наблюдалась серьезная нежелательная реакция 2-й степени – аллергическая сыпь.

Еще у одного пациента наблюдалось повышение активности АСТ 4-й степени и АЛТ 3-й степени, которое было расценено как серьезное.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010005, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь
Министерство здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by

Республика Армения
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э.Габриеляна» АОЗТ
г. Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.pharm.am/index.php/ru/

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg/

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфических симптомов передозировки ралтегравира не выявлено.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы интегразы.
Код АТХ: J05AJ01.

Механизм действия

Ралтегравир ингибирует каталитическую активность ВИЧ-интегразы – фермента, участвующего в репликации ВИЧ. Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение (интеграцию) генома ВИЧ в геном клетки-хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Не включенные в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных частиц, поэтому подавление процесса интеграции предотвращает распространение ВИЧ-инфекции в организме. Ингибирующая способность ралтегравира в отношении фосфотрансфераз человека, включая ДНК-полимеразы α , β и γ , выражена незначительно.

Микробиология

При плазменной концентрации 31 ± 20 нмоль/л ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95% (95% ингибирующая концентрация, IC_{95}) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом Н9ПВ ВИЧ-1, по сравнению с контрольной культурой клеток. IC_{95} достигалась в концентрациях от 6 до 50 нмоль/л в культурах человеческих митоген-активированных мононуклеаров периферической крови, инфицированных различными первичными клиническими штаммами ВИЧ-1, включая штаммы 5 не-В подтипов ВИЧ-1, а также штаммы, резистентные к ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы ВИЧ. При анализе одного цикла инфекции ралтегравир подавлял инфицирование, вызванное 23 штаммами ВИЧ, представляющими 5 не-В подтипов и 5 циркулирующих рекомбинантных форм, с IC_{50} при концентрации от 5 до 12 нмоль/л.

Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии СЕМх174 (IC_{95} при концентрации 6 нмоль/л). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом Н9ПВ ВИЧ-1, ралтегравира и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудина, залцитабина, ставудина, абакавира, тенофовира, диданозина и ламивудина), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренза, невирапина и делавирдина), ингибиторов протеазы ВИЧ (индинавира, саквинавира, ритонавира, ампренавира, лопинавира, нелфинавира и атазанавира) или ингибитором слияния (энфувиртидом) наблюдалась антиретровирусная активность от аддитивной до синергичной.

Резистентность к препарату

Мутации интегразы ВИЧ-1, способствующие появлению резистентных к ралтегравирu штаммов вируса (развивались *in vitro* или у пациентов, принимавших ралтегравир), в основном включают замены в положениях 143 (Y143, замена на С, Н или R), 148 (Q148, замена на Н, К или R) или 155 (N155, замена на Н) в сочетании с одной или более дополнительными мутациями (например, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R).

Рекомбинантные вирусы с одной первичной мутацией (Q148H, К, или R, или N155H) отличались сниженной способностью к репликации и сниженной чувствительностью к ралтегравирu *in vitro*. Вторичные мутации вируса еще больше снижали его чувствительность к ралтегравирu, иногда компенсируя сниженную способность вируса к репликации.

Мутации, ассоциированные с развитием резистентности к ралтегравирu, также могут приводить к формированию устойчивости к другому ингибитору интегразы элвитегравирu. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравирu снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравирu, тогда как при мутации в E92Q наблюдается

большая резистентность к элвитегравирu, чем к ралтегравирu. У вирусoв с мутацией в положении 148 в сочетании с одной и более дополнительными мутациями, вызывающими резистентность к ралтегравирu, также может наблюдаться клинически значимая резистентность к долутегравирu.

Влияние на электрофизиологическую активность сердца или на показатели электрокардиограммы

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием 1600 мг ралтегравира не оказывал какого-либо влияния на продолжительность интервала QTc, несмотря на то что $C_{\max}$ ралтегравира в плазме крови была в 4 раза выше, чем при однократном приеме ралтегравира в дозе 400 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ралтегравир быстро всасывается после приема натощак, $C_{\max}$ в плазме крови наблюдается примерно через 3 часа. Значения AUC и $C_{\max}$ ралтегравира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг. Значения $C_{12\text{ ч}}$ ралтегравира возрастают пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 800 мг и в несколько меньшей степени возрастают в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг. При режиме приема препарата 2 раза в сутки равновесное состояние достигается быстро, примерно в течение 2 дней после начала лечения. Значения AUC и $C_{\max}$ свидетельствуют в пользу отсутствия или минимальной кумуляции препарата, значение $C_{12\text{ ч}}$ — в пользу незначительной кумуляции препарата. В режиме монотерапии по 400 мг 2 раза в сутки значение среднего геометрического для $AUC_{0-12\text{ ч}}$ составляло 14,3 мкмоль/л×ч, значение $C_{12\text{ ч}}$ — 14 нмоль/л.

Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена.

Ралтегравир можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Примерно 83% ралтегравира связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль/л.

Ралтегравир легко преодолевал плацентарный барьер в экспериментальных исследованиях на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер в заметной степени.

В двух клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВИЧ-1, которые принимали ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в сутки, ралтегравир быстро определялся в спинномозговой жидкости. В первом исследовании (n=18) средняя концентрация ралтегравира в спинномозговой жидкости составила 5,8% (в диапазоне от 1,0 до 53,5%) от соответствующей концентрации в плазме крови. Во втором исследовании (n=16) средняя концентрация ралтегравира в спинномозговой жидкости составила 3% (в диапазоне от 1 до 61%) от соответствующей концентрации в плазме крови. Медианы полученных значений были приблизительно в 3–6 раз ниже, чем концентрации свободной фракции ралтегравира в плазме крови.

Биотрансформация и элиминация

Исследования с использованием селективных ингибиторов изоформы фермента УДФ-ГТ, полученной путем экспрессии комплементарной ДНК, показали, что УДФ-ГТ1A1 является основным ферментом, участвующим в образовании ралтегравир-глюкуронида. Эти данные показали, что основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом

глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1А1. Длительность конечной фазы периода полувыведения ралтегравира составляет около 9 часов, большая часть AUC соответствует более короткой α -фазе кажущегося периода полувыведения ралтегравира (составляет примерно 1 час). После приема внутрь радиоактивно меченного ралтегравира примерно 51% от принятой дозы выводился через кишечник и 32% – через почки. В кале обнаруживался только ралтегравир, который, вероятно, образовывался путем гидролиза ралтегравир-глюкуронида, выделившегося с желчью. В моче определялись ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид в количестве 9 и 23% от принятой дозы соответственно. В плазме крови основным циркулирующим радиоактивным компонентом был ралтегравир (примерно 70% от общей радиоактивности), в то время как на ралтегравир-глюкуронид приходилось только 30%.

Полиморфизм УДФ-ГТ1А1

Не было получено каких-либо доказательств или данных, свидетельствующих, что наличие полиморфизма у фермента УДФ-ГТ1А1 может оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры ралтегравира. По данным сравнительного исследования с участием 30 взрослых здоровых добровольцев с генетически детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизменным генотипом УДФ-ГТ1А1, отношение средних геометрических AUC ралтегравира составило 1,41 (90% доверительный интервал 0,96; 2,09).

Лица пожилого возраста

В исследованиях у пациентов 18 лет и старше не было обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегравира от возраста, поэтому коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Влияние пола, расы, индекса массы тела

Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется. Расово-этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекции дозы не требуется. Индекс массы тела не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира у взрослых пациентов. Коррекции дозы препарата в зависимости от индекса массы тела пациента не требуется.

Печеночная недостаточность

Ралтегравир выводится преимущественно путем глюкуронирования в печени. Фармакокинетика препарата была изучена у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, а также в комбинированном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется. Влияние печеночной недостаточности тяжелой степени на фармакокинетические параметры ралтегравира не изучалось.

Почечная недостаточность

На почечный клиренс приходится незначительная доля в выведении ралтегавира из организма. Фармакокинетика препарата была изучена у взрослых пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности, а также в сложном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не требуется. Поскольку эффективность диализа при приеме ралтегавира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

Дети

Рекомендации по дозированию ралтегавира у подростков и детей старше 6 лет для лечения ВИЧ-1-инфекции получены на основании данных о том, что фармакокинетические параметры ралтегавира у детей старше 6 лет и подростков сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Фармакокинетика ралтегавира у детей младше 2 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Полоксамер 407

Кальция гидрофосфат

Гипромеллоза 2208

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 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 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Нет особых требований.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059

Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)

Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +37 (517) 336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006650)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23 августа 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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