

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ралтико, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ралтико, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ралтегравир.

Ралтико, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг ралтегравира (в виде ралтегравира калия).

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

Ралтико, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг ралтегравира (в виде ралтегравира калия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ралтико, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки с фаской, светло-желтого цвета с темными и светлыми вкраплениями, гладкие с обеих сторон, с запахом апельсина и банана.

Ралтико, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки с фаской, светло-оранжевого цвета с темными и светлыми вкраплениями, гладкие с обеих сторон, с запахом апельсина и банана.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ралтико показан к применению у детей в возрасте от 2 до 12 лет и массой тела не менее 11 кг в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) (см. разделы 4.2., 4.4, 5.1. и 5.2.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение препаратом Ралтико проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Поскольку препараты в дозировках «400 мг» и «25 мг, 100 мг» не являются биоэквивалентными, поэтому таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировках «25 мг, 100 мг» не следует заменять таблетками в дозировке «400 мг» (см. раздел 5.2.).

Исследований ралтегравира в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировками «25 мг, 100 мг» у ВИЧ-инфицированных детей и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) и взрослых не проводилось.

Максимальная доза составляет 300 мг два раза в день.

Дозу для детей с весом не менее 11 кг и в возрасте от 2 лет рассчитывают по массе тела, чтобы максимальная суточная доза ралтегравира не превышала 300 мг 2 раза в сутки, как указано в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендованные дозы* препарата Ралтико в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой для детей в возрасте от 2 лет и старше с массой тела не менее 11 кг.

Масса тела, кг	Доза	Количество таблеток жевательных
От 11 < 14	75 мг 2 раза в сутки	3 x 25 мг 2 раза в сутки
От 14 < 20	100 мг 2 раза в сутки	1 x 100 мг 2 раза в сутки
От 20 < 28	150 мг 2 раза в сутки	1 x 100 мг + 2 x 25 мг 2 раза в сутки
От 28 < 40	200 мг 2 раза в сутки	2 x 100 мг 2 раза в сутки
Не менее 40	300 мг 2 раза в сутки	3 x 100 мг 2 раза в сутки

*Рекомендации по дозировке таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в зависимости от массы тела основаны на дозировке приблизительно 6 мг/кг/доза два раза в день (см. раздел 5.2).

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости соблюдения графика посещения врача детьми, поскольку дозировка препарата Ралтико корректироваться по мере взросления, роста или набора веса.

У взрослых и детей от 12 лет и массой тела не менее 25 кг должен быть использован ралтегравир в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 400 мг.

Дети в возрасте от 0 до 2 лет

Препарат Ралтико не следует применять у детей в возрасте от 0 до 2-х лет и с массой тела менее 11 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Особые группы пациентов

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.).

Способ применения

Внутрь.

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 очень важно оставаться под наблюдением врача.

Важно объяснить пациентам необходимость изучить инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) перед началом терапии ралтегравиром и перечитывать ее каждый раз при получении очередного рецепта от врача. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать врачу о появлении каких-либо необычных симптомов, а также о сохранении или ухудшении любого известного симптома.

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 (см. раздел 5.1.).

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.

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 (см. раздел 4.2. и 5.2.).

У пациентов с дисфункцией печени, включая хронический гепатит, повышается частота нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии (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 летальных нежелательных явлений со стороны печени.

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.

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 болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит. Тем не менее развитие таких нарушений может наблюдаться через много месяцев после начала лечения.

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.).

Миопатия и рабдомиолиз

Сообщалось о развитии миопатии и рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ралтико 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.

Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности

Получены данные о тяжелых (потенциально жизнеугрожающих) и летальных 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.

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.).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути, «не содержит натрия».

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 CYP3A и не ингибирует УДФ-ГТ1A1 и 2B7. Кроме того, *in vitro* ралтегравир не индуцирует CYP3A 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 (см. раздел 4.4). Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, 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.

В клинических исследованиях в качестве дополнительной оптимизированной терапии большая часть пациентов применяла атазанавир и/или тенофовира дизопроксил фумарат, оба препарата, которые приводят к повышению уровней ралтегравира в плазме.

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 фазы III 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 2.

Таблица 2. 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

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие – изменение (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
<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 дозы 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 % Тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Коррекции доз ралтегравира или тенофовира дизопроксил фумарата не требуется
<i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>		
Маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 37 % Ралтегравир C _{12 ч} ↓ 28 % Ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (механизм взаимодействия неизвестен) Маравирок AUC ↓ 14 % Маравирок C _{12 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>		
Боцпревир (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	Ралтегравир AUC ↑ 4 % Ралтегравир C _{12 ч} ↓ 25 % Ралтегравир C _{max} ↑ 11 % (механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекции дозы ралтегравира или боцпревира не требуется

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие – изменение (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
Противомикробные препараты		
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
Рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	Ралтегравир AUC ↓ 40 % Ралтегравир C _{12 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
Седативные препараты		
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
Антациды		
Антациды, содержащие алюминий или магний (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Одновременно с ралтегравиром: – ралтегравир AUC ↓ 49 % – ралтегравир C _{12 ч} ↓ 63 % – ралтегравир C _{max} ↓ 44 % За 2 часа до приема ралтегравира: – ралтегравир AUC ↓ 51 % – ралтегравир C _{12 ч} ↓ 56 % – ралтегравир C _{max} ↓ 51 % Через 2 часа после приема 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:	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
	– 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
Соли железа	Ралтегравир AUC ↓ (хелатирование катионов металлов)	Ожидается, одновременное применение солей железа снизит уровни ралтегравира в плазме; прием солей железа не менее чем через два часа после приема ралтегравира может позволить ограничить этот эффект.
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

Данных о применении ралтегравира в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировками «25 мг, 100 мг» беременными женщинами отсутствуют. Большое количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтеграбир 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 (см. раздел 5.3.).

Умеренное количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтеграбир 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.

Ралтеграбир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода. Рекомендации по дозировке см. в разделе 4.2.

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

Ралтеграбир 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, ралтеграбир 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 ралтеграбир 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 ралтеграбиром 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

В рандомизированных клинических исследованиях ралтегравир назначался по 400 мг два раза в день в сочетании с фиксированными или оптимизированными схемами фоновой терапии взрослым, ранее не получавшим лечения (N=547), и взрослым, ранее получавшим лечение (N=462), на протяжении 96 недель. Еще 531 пациент, ранее не получавший лечения, принимал ралтегравир 1200 мг один раз в день с эмтрицитабином и тенофовиром дизопроксил фумаратом в течение 96 недель (см. раздел 5.1.).

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 $\leq 5\%$.

Рабдомиолиз был нечастой серьезной нежелательной реакцией при пострегистрационном применении ралтегравира 400 мг два раза в день.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 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 3. 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 лимфатических узлов, контагиозный моллюск, 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

Частота нежелательных реакций	Нежелательные реакции
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>нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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

Частота нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<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, тендинит, 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), аспаратаминотрансферазы (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. Наблюдалась миопатия и рабдомиолиз. 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.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРВТ может возникнуть воспалительная реакция организма на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких, как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако время их появления более вариабельно, и эти явления могут возникнуть через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4.).

Для каждой из следующих перечисленных нежелательных клинических реакций было зафиксировано не менее одного серьезного явления: генитальный герпес, анемия, синдром восстановления иммунитета, депрессия, психическое расстройство, попытка самоубийства, гастрит, гепатит, почечная недостаточность, непреднамеренная передозировка.

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, кожная сыпь, вне зависимости от этиологии, чаще наблюдалась при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром, чем при применении ралтегравира без дарунавира или дарунавира без ралтегравира. Тем не менее частота развития кожной сыпи, связанной с приемом препаратов, была сопоставима во всех трех группах лечения. Частота развития сыпи (любой этиологии), скорректированная с учетом экспозиции, составила 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациенто-лет соответственно; а частота развития сыпи, связанной с приемом препаратов, составила 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 пациенто-лет соответственно. Кожная сыпь была легкой и умеренной степени тяжести и не влияла на продолжение АРВТ.

Особые группы пациентов

Пациенты с коинфекцией гепатитом В и/или С

В целом профиль безопасности ралтегравира у пациентов, ко-инфицированных гепатитом В и/или гепатитом С, был аналогичен профилю безопасности у пациентов без ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонения активностей АЛТ и АСТ иногда была выше в группах с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С.

Дети

Дети и подростки от 2 до 18 лет

У одного пациента наблюдались клинические нежелательные реакции 3-й степени, связанные с приемом препарата: психомоторная гиперактивность, аномальное поведение и бессонница; у одного пациента наблюдалась серьезная нежелательная реакция 2-й степени, связанная с приемом препарата, – аллергическая сыпь.

У одного пациента наблюдались лабораторные отклонения, связанные с приемом препарата: повышение активности АСТ 4-й степени и АЛТ 3-й степени, которые были расценены как

серьезные.

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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфических симптомов передозировки ралтегравира не выявлено.

Лечение

В случае передозировки необходимо следовать стандартным рекомендациям, таким как удаление не всосавшегося 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 - ингибитор интегразы, проявляющий активность в отношении ВИЧ-1. 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 [IC₉₅]) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом Н9ПВ ВИЧ-1, по сравнению с контрольной культурой клеток. IC₉₅ 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 IC₅₀ при концентрации от 5 до 12 нмоль/л.

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). Типовые мутации снижают восприимчивость вирусов к ралтегравир, а появление дополнительных мутаций приводит к дальнейшему снижению восприимчивости к ралтегравир. К факторам, снижающим вероятность развития резистентности, относятся более низкая исходная вирусная нагрузка и использование других активных антиретровирусных препаратов. Мутации, ассоциированные с развитием резистентности к ралтегравир, также могут приводить к формированию устойчивости к другому ингибитору интегразы – элвитегравир. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравир снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравир, тогда как при мутации в E92Q наблюдается большая резистентность к элвитегравир, чем к ралтегравир. У вирусов с мутацией в положении 148 в сочетании с одной и более дополнительными мутациями, вызывающими резистентность к ралтегравир, также может наблюдаться клинически значимая резистентность к долутегравир.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Как было показано в исследованиях на здоровых добровольцах, однократно получавших ралтегравир внутрь натощак, ралтегравир быстро всасывается, C_{max} в плазме крови наблюдается примерно через 3 часа. Значения AUC и C_{max} ралтеггавира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг. Значения $C_{12 ч}$ ралтеггавира 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 приеме 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 $C_{12 ч}$ – в пользу незначительной кумуляции препарата. Абсолютная биодоступность ралтеггавира не установлена.

Ралтеггавир можно принимать независимо от приема пищи.

В целом, наблюдалась значительная вариабельность фармакокинетики ралтеггавира. Для наблюдаемых значений $C_{12 ч}$ в BENCHMRK 1 и 2 межиндивидуальный коэффициент вариации (CV) составлял 212 % и внутрииндивидуальный CV - 122 %. Источниками вариабельности могут быть различия в совместном приеме с пищей и с сопутствующими препаратами.

Распределение

Примерно 83 % ралтеггавира связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль/л. Ралтеггавир 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 ралтеггавир в дозе 400 мг 2 раза в сутки, ралтеггавир быстро определялся в спинномозговой жидкости. В первом исследовании (n=18) средняя концентрация ралтеггавира 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 ралтеггавира 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 ралтеггавира в плазме крови.

Биотрансформация и элиминация

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 %.

Исследования с использованием изоформ-селективные ингибиторов фермента УДФ-ГТ, полученного 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-ГТ1A1.

Полиморфизм УДФ-ГТ1A1

По данным сравнительного исследования с участием 30 взрослых здоровых добровольцев с генетически детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1A1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизмененным генотипом УДФ-ГТ1A1, отношение средних геометрических AUC ралтегравира составило 1,41 (ДИ 90 %, 0,96; 2,09), отношение средних геометрических $C_{12ч}$ составило 1,91 (90 % ДИ, 1,43; 2,55).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов 18 лет и старше (19–84 года) не было обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегравира от возраста.

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. 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 (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Почечная недостаточность

На почечный клиренс приходится незначительная доля в выведении ралтегравира из организма. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами

не выявлено (см. раздел 4.2). Поскольку эффективность диализа при приеме ралтегравира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Проводились доклинические токсикологические исследования ралтегравира, включая исследования фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, токсичности в период развития и ювенильной токсичности на мышах, крысах, собаках и кроликах. Результаты исследований при дозировках, значительно превышающую клиническую дозу человека, свидетельствуют о безопасности для человека.

Мутагенность

Не было обнаружено никаких признаков мутагенности или генотоксичности в тестах *in vitro* на мутагенез штаммов микроорганизмов (тест Эймса), в анализах щелочного элюирования *in vitro* на разрушение ДНК и в исследованиях хромосомных аберраций *in vitro* и *in vivo*.

Канцерогенность

Исследование канцерогенности ралтегравира на мышах не выявило канцерогенного потенциала. При самых высоких дозах – 400 мг/кг/день для самок и 250 мг/кг/день для самцов - системное воздействие было аналогично клинической дозе 400 мг дважды в день. У крыс были выявлены опухоли (плоскоклеточная карцинома) носа/носоглотки при дозах 300 и 600 мг/кг/день у самок и 300 мг/кг/день у самцов. Эта неоплазия могла возникнуть в результате местного накопления и/или аспирации препарата на слизистой оболочке носа/носоглотки при пероральном приеме и его последующем хроническом раздражении и воспалении. Вероятно, это имеет ограниченное значение для предполагаемого клинического применения. При максимальной дозе, не оказывающей явного нежелательного действия на здоровье человека, системная экспозиция была аналогична клинической дозе 400 мг дважды в день. Стандартные исследования генотоксичности для оценки мутагенности и кластогенности были отрицательными.

Тератогенность

Тератогенность ралтегравира изучалась в исследованиях токсичности на крысах и кроликах.

У эмбрионов крыс, получавших ралтегравир в дозе, приблизительно в 4,4 раза превышающей клиническую дозу человека в день, исходя из значений $AUC_{0-24\text{ ч}}$, наблюдалось незначительное увеличение частоты появления дополнительных ребер (вариант нормального процесса развития). При дозе, в 3,4 раза превышающей клиническую дозу человека в день, исходя из $AUC_{0-24\text{ ч}}$, аналогичных явлений у кроликов не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ралтико, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Кросповидон

Магнасвит (Magnasweet® SwE-089) (состав: стевииолгликозид, моноаммония глицирризинат, ароматизатор маскирующий натуральный)

Натрия сахаринат

Ароматизатор апельсиновый

Этилцеллюлоза (Surelease®) (состав: вода очищенная, этилцеллюлоза, аммония гидроксид (28 %), среднецепочечные триглицериды, олеиновая кислота)

Гипролоза

Ароматизатор банановый

Сукралоза

Натрия стеарилфумарат

Аммония глицирризинат (Magnasweet® 100)

Магния стеарат

Натрия цитрат

Краситель железа оксид желтый E172

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Макрогол 8000

Ралтико, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Кросповидон

Магнасвит (Magnasweet® SwE-089) (состав: стевииолгликозид, моноаммония глицирризинат, ароматизатор маскирующий натуральный)

Натрия сахаринат

Ароматизатор апельсиновый

Этилцеллюлоза (Surelease®) (состав: вода очищенная, этилцеллюлоза, аммония гидроксид (28 %), среднецепочечные триглицериды, олеиновая кислота)

Гипролоза

Ароматизатор банановый

Сукралоза

Натрия стеарилфумарат

Аммония глицирризинат (Magnasweet® 100)

Магния стеарат

Натрия цитрат

Краситель железа оксид желтый E172

Краситель железа оксид красный E172

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Макрогол 8000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (банке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, закрытую индукционным вкладышем из комбинированного материала картон/воск/алюминий/полиэтилен и крышкой из полиэтилена высокой плотности, в банку вкладывается пакет с влагопоглотителем силикагель 2 г. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

На картонную пачку наносится этикетка контроля первого вскрытия.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Рус Биофарм»

664009, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Ширямова, д. 36, офис 204

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудийум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ралтико доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.