

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тегвимель, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ралтегравир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 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 овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «f» на другой стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Лечение препаратом Тегвимель проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

##### *Взрослые*

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

##### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### Дети

Рекомендуемая доза препарата Тегвимель детям с 6 лет и массой тела не менее 25 кг – 400 мг 2 раза в сутки.

Препарат 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 нельзя жевать, крошить и разламывать.

Препарат Тегвимель 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 по применению**

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Хотя доказано, что эффективное подавление вируса антиретровирусной терапией существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск исключить нельзя. Во время лечения препаратом Тегвимель пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры безопасности.

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 препаратом Тегвимель очень 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 препарату ралтегравир необходимо назначать в комбинации с двумя другими активными антиретровирусными средствами, если это возможно.

Важно объяснить пациентам необходимость изучить инструкцию по применению перед началом терапии препаратом Тегвимель 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, 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, то есть воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, диссеминированные или очаговые микобактериальные инфекции и др.). Это может способствовать ухудшению клинического состояния и усилению имеющихся симптомов. Обычно такая реакция может наблюдаться в первые недели или месяцы после начала комбинированной терапии. Любые воспалительные симптомы должны быть оценены и при необходимости назначено лечение.

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

#### Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного осложнения считается многофакторной (включая терапию глюкокортикостероидами, 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 препарата Тегвимель и других препаратов, предположительно способных вызвать такие реакции, если появились признаки или симптомы тяжелых

реакций со стороны кожи или реакции гиперчувствительности (включая тяжелую кожную сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее недомогание, слабость, боли в мышцах или суставах, появление волдырей на коже, повреждения в ротовой полости, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек, но не ограничиваясь только ими). В этих случаях необходимо мониторировать клинический статус, включая активность «печеночных» аминотрансфераз, и начать соответствующую терапию. Несвоевременное прекращение терапии препаратом Тегвимель или другими лекарственными средствами, ассоциирующимися с этими нежелательными реакциями, после появления тяжелой сыпи может привести к жизнеугрожающим реакциям.

#### Миопатия и рабдомиолиз

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

#### Нарушение функции печени

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

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

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

#### Кожная сыпь

У пациентов, ранее получавших АРВТ, при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, применяющих препараты по отдельности (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 препарата Тегвимель пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

*Антациды*

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

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

*Рифампицин*

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

Вспомогательные вещества

Поскольку препарат Тегвимель 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 CYP3A и не ингибирует УДФ-ГФ 1A1 и 2B7. Кроме этого, *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 с дарунавиром наблюдалось умеренное, но клинически незначимое снижение концентрации дарунавира в плазме крови. Механизм данного явления неизвестен. Тем не менее, влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не считается клинически значимым.

#### Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику ралтегравира

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ралтегравира с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицином), учитывая, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1А1. Рифампицин снижает концентрации ралтегравира в плазме крови. Влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее, если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу ралтегравира у взрослых. Данные по одновременному применению ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют (см. раздел 4.4). Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 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-ГТ1А1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее сильные ингибиторы УДФ-ГТ1А1 (например, индинавир и саквинавир) также могут повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, но в меньшей степени по сравнению с атазанавиром. Кроме того, 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 профилю безопасности у пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекция дозы не требуется.

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими бивалентные ионы металлов, может снижать абсорбцию ралтегравира путем хелатирования, что приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови. Так как 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, коррекция дозы не требуется.

Одновременное применение ралтегравира с другими лекарственными средствами, повышающими значения рН желудочного сока (например, омепразол или фамотидин), может повысить скорость абсорбции ралтегравира и, соответственно, концентрацию ралтегравира в плазме крови. В клиническом исследовании профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, был сопоставим с профилем безопасности в подгруппе пациентов, не принимавших данные лекарственные средства. Коррекция дозы ралтегравира не требуется при одновременном применении с ингибиторами протонного насоса или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов.

Таблица 1. Данные фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств у взрослых пациентов.

Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения	Взаимодействие (механизм, если известен)	Рекомендации по коррекции режима дозирования
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
<i>Ингибиторы протеазы (ИП)</i>		
атазанавир/ ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↑ 77 % ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 24 % (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы ралтегравира не требуется.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 55 % ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 18 % (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы ралтегравира не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 21 % ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 36 % (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы ралтегравира не требуется.
этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 34 % ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 11 % (индукция УДФ-ГТ1АТ) этравирин AUC ↑ 10 %	Коррекция доз ралтегравира или этравирин не требуется.

	этравирин $C_{12ч}$ ↑ 17 % этравирин $C_{max}$ ↑ 4 %	
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>		
тенофовира дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир $C_{12ч}$ ↑ 3 % ралтегравир $C_{max}$ ↑ 64 % (механизм взаимодействия неизвестен) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир $C_{24ч}$ ↓ 13 % тенофовир $C_{max}$ ↓ 23 %	Коррекция доз ралтегравира или тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
<b>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</b>		
маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 28 % ралтегравир $C_{max}$ ↓ 33 % (механизм взаимодействия неизвестен) маравирок AUC ↓ 14 % маравирок $C_{12ч}$ ↓ 10 % маравирок $C_{max}$ ↓ 21 %	Коррекция доз ралтегравира или маравирока не требуется.
<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С</b>		
<b>Ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С</b>		
боцепревир (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 25 % ралтегравир $C_{max}$ ↑ 11 % (механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекция доз ралтегравира или боцепревира не требуется.
<b>ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
<b>Противотуберкулезные препараты</b>		
рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 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.
<b>СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам $C_{max}$ ↑ 3 %	Коррекция 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

<b>АНТАЦИДЫ (СОДЕРЖАЩИЕ КАТИОНЫ МЕТАЛЛОВ)</b>		
<p>антациды, содержащие алюминий или магний (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>Одновременно с ралтегравиром            ралтегравир AUC ↓ 49 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 63 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 44 %            За 2 часа до приема ралтегравира            ралтегравир AUC ↓ 51 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 56 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 51 %            Через 2 часа после приема ралтегравира            ралтегравир AUC ↓ 30 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 57 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 22 %            За 6 часов до приема ралтегравира            ралтегравир AUC ↓ 13 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 50 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 10 %            Через 6 часов после приема ралтегравира            ралтегравир AUC ↓ 11 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 49 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 10 %            (хелатирование катионами металлов)</p>	<p>Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение ралтегравира и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано.</p>
<p>антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>ралтегравир AUC ↓ 55 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↓ 32 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↓ 52 %            (хелатирование катионами металлов)</p>	<p>Коррекция дозы ралтегравира не требуется.</p>
<b>БЛОКАТОРЫ H<sub>2</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА</b>		
<p>омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>ралтегравир AUC ↑ 37 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↑ 24 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↑ 51 %             (увеличение растворимости)</p>	<p>Коррекция дозы ралтегравира не требуется.</p>
<p>фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>ралтегравир AUC ↑ 44 %            ралтегравир C<sub>12ч</sub> ↑ 6 %            ралтегравир C<sub>max</sub> ↑ 60 %             (увеличение растворимости)</p>	<p>Коррекция дозы ралтегравира не требуется.</p>
<b>ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</b>		
<p>этинилэстрадиол            норэргестромин            (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>этинилэстрадиол AUC ↓ 2 %            этинилэстрадиол C<sub>max</sub> ↑ 6 %            норэргестромин AUC ↑ 14 %            норэргестромин C<sub>max</sub> ↑ 29 %</p>	<p>Коррекция доз ралтегравира или гормональных контрацептивов (эстроген и/или</p>

		прогестагенсодержащих) не требуется.
<b>ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>		
метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	метадон AUC ↔ метадон C <sub>max</sub> ↔	Коррекция доз ралтегравира или метадона не требуется.

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

Большое количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе 400 мг два раза в день в течение первого триместра (более 1 000 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 втором и/или третьем триместре (между предполагаемыми исходами беременности 300-1000), указывает на отсутствие повышенного риска фето/неонатальной токсичности.

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

##### *Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности*

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при применении ралтегравира во время беременности был создан Международный Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности. Врачам рекомендуется вносить информацию о пациентах в этот регистр с помощью электронной почты [SM\\_APR@APRegistry.com](mailto:SM_APR@APRegistry.com). Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденным, для оценки безопасности для плода следует учитывать данные, полученные у животных, а также клинический опыт беременных женщин.

##### Лактация

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

Риск для новорожденных/детей грудного возраста исключить нельзя.

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

#### Фертильность

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

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

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности ралтегравира основан на результатах обобщенных данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований с участием пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), и пациентов, ранее не получавших АРВТ.

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

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клинических исследованиях, с различной степенью вероятности связанных с ралтегравиром или его комбинацией с другой АРВТ.

Побочные эффекты представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	генитальный герпес, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, абсцесс лимфоузла, контактный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	папилломатоз кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Часто	снижение аппетита
	Нечасто	кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена
Психические нарушения	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)
Нарушения со стороны нервной системы	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
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	снижение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	вертиго
	Нечасто	шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«приливы» крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа
Желудочно-кишечные нарушения	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 эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальные кровотечения
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	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
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	астения, слабость, лихорадка
	Нечасто	дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, подчелюстное новообразование, периферические отеки, боль
Лабораторные и инструментальные данные	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 липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение значения международного нормализованного отношения, снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови, наличие глюкозы в моче, наличие эритроцитов в моче, увеличение окружности талии, увеличение или снижение массы тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	случайная передозировка

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Злокачественные новообразования*

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

сравнения.

#### *Миопатия и рабдомиолиз*

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

#### *Остеонекроз*

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

#### *Кожная сыпь*

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, кожная сыпь, вне зависимости от этиологии, чаще наблюдалась при применении ралтегравира одновременно с дарунавиром, чем при применении данных препаратов по отдельности. Тем не менее частота развития кожной сыпи, связанной с приемом препаратов, была сопоставима 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 тенофовиром, развитие сыпи наблюдалось реже, чем при лечении эфавирензом в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром.

#### Прочие особые популяции

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

В целом профиль безопасности ралтегравира у пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРВТ, ко-инфицированных хроническим (но не острым) активным гепатитом В и/или гепатитом С, был аналогичен профилю безопасности у пациентов без ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонения активностей АЛТ и АСТ иногда была выше в группах с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита 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 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 степени, нарушение поведения и бессонница. У другого пациента наблюдалась серьезная нежелательная реакция 2 степени – аллергическая сыпь.

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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

#### *Республика Беларусь*

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Адрес: Z00T6E5 (010005) г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### *Республика Армения*

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.Габриеляна» АОЗТ

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

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[www.pharm.am/index.php/ru/](http://www.pharm.am/index.php/ru/)

*Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.pharm.kg/](http://www.pharm.kg/)

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Специфических симптомов передозировки ралтегравиром 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 ЭКГ, назначение симптоматической терапии. Данных об эффективности диализа при передозировке ралтегравиром нет.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты системного действия; противовирусные препараты прямого действия; другие противовирусные препараты.

Код АТХ: J05AX08

##### Механизм действия

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

При плазменной концентрации  $31 \pm 20$  нмоль/л ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95 % (95 % ингибирующая концентрация, ИК<sub>95</sub>) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам

клеток вариантом Н9ПВ ВИЧ-1, по сравнению с контрольной вирус-инфицированной культурой клеток. ИК<sub>95</sub> 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 ИК<sub>50</sub> при концентрации от 5 до 12 нмоль/л. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии СЕМх174 (ИК<sub>95</sub> = 6 нмоль/л). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом Н9ПВ вируса ВИЧ-1, ралтегравира и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, ставудин, абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин и делавирдин), ингибиторов протеазы ВИЧ (индинавир, саквинавир, ритонавир, ампренавир, лопинавир, нелфинавир и атазанавир) или ингибитора слияния (энфувиртид) наблюдалась антиретровирусная активность от аддитивной до синергичной.

#### Резистентность к препарату

Мутации интегразы ВИЧ-1, способствующие появлению резистентных к ралтегравирu штаммов вируса (развивались или *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, C163R, 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 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 переноса цепи интегразой элвитегравирu. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравирu снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравирu, тогда как мутации в E92Q – большую резистентность к элвитегравирu, чем к ралтегравирu. У вирусов 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 максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) ралтегравира в плазме крови была в 4 раза больше, чем при однократном приеме ралтегравира в дозе 400 мг.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натощак,  $C_{\max}$  в плазме крови определяется примерно через 3 часа. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и значение  $C_{\max}$  ралтегравира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг. Значения концентрации ралтегравира в плазме крови через 12 ч после приема ( $C_{12ч}$ ) возрастают пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 800 мг и возрастают в несколько меньшей степени 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  $C_{12ч}$  – в пользу незначительной кумуляции препарата. В режиме монотерапии по 400 мг 2 раза в сутки значение среднего геометрического для площади под кривой «концентрация-время» в интервале от 0 до 12 часов ( $AUC_{0-12ч}$ ) составляло 14,3 мкмоль/л × ч, значение  $C_{12ч}$  – 14 нмоль/л. Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена.

Ралтегравир можно принимать вне зависимости от режима 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 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 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ), полученной путем экспрессии комплементарной ДНК, показали, что изоформа УДФ-ГТ1А1 является основным ферментом, участвующим в образовании ралтеграви-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 АУС соответствует более короткой  $\alpha$ -фазе кажущегося периода полувыведения ралтегравира (составляет примерно 1 час). После приема внутрь радиоактивно меченого ралтегравира примерно 51 % от принятой дозы выводилось через кишечник и 32 % – через почки. В кале обнаруживался только ралтеграви, который, вероятно, образовывался путем гидролиза ралтеграви-глюкуронида, выделившегося с желчью. В моче определялись ралтеграви и ралтеграви-глюкуронид в количестве 9 % и 23 % от принятой дозы соответственно. В плазме крови основным циркулирующим радиоактивным компонентом был ралтеграви (примерно 70 % от общей радиоактивности), в то время как на ралтеграви-глюкуронид приходилось только 30 %.

#### Пол

Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

#### Раса

Расово-этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекция дозы не требуется.

#### Лица с различным индексом массы тела (ИМТ)

ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира у взрослых пациентов. Коррекция дозы препарата в зависимости от ИМТ пациента не требуется.

#### Лица с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1

Доказательства или какие-либо данные, свидетельствующие, что наличие полиморфизма у фермента УДФ-ГТ1А1 может оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры ралтегравира, не были получены. 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 ралтегавира составило 1,41 (90 % доверительный интервал составил 0,96; 2,09).

#### Печеночная недостаточность

Ралтегавир 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, коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется. Влияние тяжелой степени печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры ралтегавира 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 тяжелой степенью почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Поскольку эффективность диализа ралтегавира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

#### Лица пожилого возраста

В исследованиях на пациентах от 18 лет и старше не было обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегавира от возраста пациентов, поэтому коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

#### Дети

Дозы для подростков и детей старше 6 лет для лечения ВИЧ-1 инфекции рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегавира 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)

Гипромеллоза (тип 2208) (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфат безводный

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Тальк

Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль)

Краситель железа оксид жёлтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид чёрный (E172)

#### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2,5 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 30 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, состоящей из фольги ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

*Российская Федерация*

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: [info@izvarino-pharma.ru](mailto:info@izvarino-pharma.ru)

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь*

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Адрес электронной почты: [info@izvarino-pharma.ru](mailto:info@izvarino-pharma.ru)

*Республика Казахстан*

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST (Лекарственная безопасность)»

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Саялы, д. 16, кв. 8

Телефон: +7 (777) 064 27 02; +7 (499) 504-15-19

Адрес электронной почты: [adversereaction@drugsafety.ru](mailto:adversereaction@drugsafety.ru)

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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