



Инструкция
по медицинскому
применению препарата
ИСЕНТРЕСС®
таблетки покрытые пленочной оболочкой


ИСЕНТРЕСС®
(ралтегравир, MSD)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата
для медицинского применения

ИСЕНТРЕСС®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-007737/08

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ИСЕНТРЕСС®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ

НАЗВАНИЕ: ралтегравир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые
пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: ралтегравир калия 434,4 мг (эквивалентно 400 мг ралтегравира);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 169,4 мг, лактозы моногидрат 26,06 мг, кальция гидрофосфат 69,50 мг, гипромеллоза 2208 43,44 мг, полоксамер 407¹ 104,3 мг, натрия стеарилфумарат 8,688 мг, магния стеарат 13,03 мг;

пленочное покрытие: краситель Опадрай II розовый (85F94224) 26,06 мг;

состав пленочной оболочки: поливиниловый спирт 44,75%, макрогол 22,0%, тальк 21,415%, титана диоксид 11,32%, краситель железа оксид красный 0,495%, краситель железа оксид черный 0,02%.

ОПИСАНИЕ

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «227» на одной стороне и гладкие на другой.

¹ содержит 0,01% бутилгидрокситолуола в качестве антиоксиданта.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

противовирусное (ВИЧ) средство

КОД АТХ: J05AX08**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

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 α , β и γ , выражена незначительно.

Микробиология

При плазменной концентрации 31 ± 20 нмоль/л ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95% (95% ингибирующая концентрация, ИК₉₅) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом H9IIIВ ВИЧ-1, по сравнению с контрольной вирус-инфицированной культурой клеток. ИК₉₅ 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 ИК₅₀ при концентрации от 5

до 12 нмоль/л. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии СЕМх174 ($ИК_{95} = 6$ нмоль/л). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом Н9IIIВ вируса ВИЧ-1, ралтегравира и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, ставудин, абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин и делавердин), 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, G163R, S230R).

Рекомбинантные вирусы с одной первичной мутацией (Q148H, К или R или N155H) отличались сниженной способностью к репликации и сниженной чувствительностью к ралтегравирu *in vitro*. Вторичные мутации вируса еще больше снижали 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 ралтегравиру, также может наблюдаться клинически значимая резистентность к долутегравиру.

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.

Фармакокинетика

У взрослых пациентов

Всасывание

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 $C_{12ч}$ ралтегравира 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 $AUC_{0-12ч}$ составляло 14,3 мкмоль/л х 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 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 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.

Метаболизм и выведение

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 ралтегравир-глюкуронида. Эти данные показали, что основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1А1. Длительность конечной фазы периода полувыведения ралтегравира составляет около 9 часов, большая часть AUC соответствует более короткой α -фазе кажущегося периода полувыведения ралтегравира (составляет примерно 1 час). После приема внутрь радиоактивно меченого ралтегравира примерно 51% от принятой дозы выводилось через кишечник и 32% – через почки. В кале обнаруживался только ралтегравир, который, вероятно, образовывался путем гидролиза ралтегра-

вир-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%.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

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

Пожилые пациенты

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

Подростки и дети

Дозы для подростков и детей старше 6 лет для лечения ВИЧ-1 инфекции рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегравира сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов. Фармакокинетика ралтегравира у детей младше 2 лет не изучалась.

Пациенты из разных расово-этнических групп

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

Пациенты 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

На почечный клиренс приходится незначительная доля в выведении ралтегравира 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 ралтегравира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

Пациенты 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 АУС ралтегравира составило 1,41 (90% доверительный интервал составил 0,96; 2,09).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ралтегравирu и другим компонентам препарата.
- Детский возраст до 6 лет.
- Масса тела до 25 кг.
- Период лактации.

Препарат Исентресс[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать препарат Исентресс[®].

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Одновременное применение с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицин), (см. раздел ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, подраздел "Одновременное применение с другими лекарственными средствами").
- Одновременное применение препарата Исентресс[®] с антацидами, содержащими алюминий или магний. (см. раздел ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, подраздел "Одновременное применение с другими лекарственными средствами")

Пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

- Пожилой возраст (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при непреднамеренном применении препарата Исентресс 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 SMAPR@INCRResearch1.com. Данные Регистра применения антиретровирусной терапии во время беременности (РАТБ): на основании проспективных отчетов из РАТБ о более чем 500 случаях применения ралтегравира во время беременности, закончившихся рождением живых младенцев (включая более 250 случаев применения в первом триместре) не было зафиксировано отличий между общим риском врожденных дефектов при применении ралтегравира по сравнению с фоновой частотой врожденных дефектов, составляющей 2,7% согласно референсной популяции США Программы врожденных дефектов города Атланта (MACDP).

Применение препарата Исентресс® 400 мг два раза в сутки может рассматриваться во время беременности, если это клинически необходимо. Существующие постмаркетинговые данные свидетельствуют о том, что переносимость и безопасность препарата Исентресс 400 мг два раза в сутки у беременных женщин согласуются с таковыми, которые наблюдаются у других популяций.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о поступлении ралтегравира в грудное молоко человека. Однако обнаружено поступление ралтегравира в молоко у крыс: при введении препарата в суточной дозе 600 мг/кг концентрация ралтегравира в молоке превышала плазменную концентрацию примерно в 3 раза. Грудное вскармливание не рекомендуется ВИЧ-инфицированным матерям во избежание постнатальной передачи ВИЧ-инфекции детям. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Таблетки препарата Исентресс® нельзя жевать, крошить, разламывать. Препарат применяется вне зависимости от приема пищи. Лечение препаратом Исентресс® должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции.

Лечение препаратом Исентресс® проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Рекомендуемые дозы препарата Исентресс® для лечения ВИЧ-1 инфекции:

- для взрослых: 400 мг x 2 раза в сутки;
- для детей с массой тела не менее 25 кг: 400 мг x 2 раза в сутки.

Если пациенты детского возраста испытывают трудности при проглатывании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, следует рассмотреть возможность приема препарата Исентресс®, таблетки жевательные (смотри инструкцию по применению препарата Исентресс таблетки жевательные).

Пожилые пациенты

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности препарата Исентресс® 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 препарат Исентресс 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 препарат Исентресс одновременно с эмтрицитабином и тенофовиром, и 10,0% в группе пациентов, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир.

Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения были головная боль, тошнота и боль в животе. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь. В клинических исследованиях частота случаев отмены ралтегравира вследствие нежелательных реакций составила 5% или менее.

Ниже представлены данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клинических исследовани-

ях, с различной степенью вероятности связанных с препаратом Исентресс® или его комбинацией с другой АРВТ. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией по частоте: «частые» ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), «нечастые» ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечастые: генитальный герпес, фолликулит, гастро-энтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, абсцесс лимфоузла, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Нечастые: папилломатоз кожи.

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения¹.

Со стороны иммунной системы

Нечастые: синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания

Частые: снижение аппетита.

Нечастые: кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена.

Нарушения психики

Частые: необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения, депрессия.

Нечастые: психические расстройства, суицидальные попытки, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленное настроение, большое депрессивное расстройство, бессонница середины ночи, изменения настроения, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи, суицидальное поведение (особенно у

пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе).

Со стороны нервной системы

Частые: головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность.

Нечастые: 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.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частые: вертиго.

Нечастые: шум в ушах.

Со стороны сердца

Нечастые: ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия.

Со стороны сосудов

Нечастые: «приливы» крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия.

Нечастые: гастрит, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальные кровотечения.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: кожная сыпь.

Нечастые: акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, липоатрофия лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия, липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, синдром Стивенса Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечастые: артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, тендинит, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые: почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы

Нечастые: эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частые: астения, слабость, лихорадка.

Нечастые: дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, подчелюстное новообразование, периферические отеки, боль.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение активности в плазме аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов.

Нечастые: снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение активности в плазме ще-

лочной 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 манипуляций

Нечастые: непреднамеренная передозировка.

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и не получавших АРВТ, наблюдались случаи развития злокачественных новообразований при использовании комбинации препарата Исентресс® 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 препарат Исентресс®, так и в группах пациентов, принимавших препараты сравнения.

У пациентов, принимавших препарат Исентресс®, наблюдалось повышение активности креатинфосфокиназы 2–4 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-заболевания или длительным воздействием комбинированной АРВТ. Частота его развития неизвестна.

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, кожная сыпь, вне зависимости от этиологии, чаще наблюдалась при применении препарата Исентресс® 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. Данные клинических исследований применения ралтегравира ограничены применением в комбинации с двумя нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат).

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

В целом профиль безопасности препарата Исен-тресс® у пациентов, 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 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфических симптомов передозировки препарата Исентресс® не выявлено.

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В исследованиях *in vitro* было показано, что ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 и не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A. Кроме этого, *in vitro* ралтегравир не индуцирует CYP3A4 и не является ингибитором P-гликопротеин-опосредованного транспорта. На основании этих данных можно сделать вывод, что Исентресс® не влияет на фармакокинетические параметры лекарственных средств, которые являются субстратами указанных ферментов или P-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 этравири-

на, маравирока, тенофовира, гормональных контрацептивов, метадона, мидазолама и боцепревира.

В некоторых исследованиях при одновременном применении препарата Исентресс® с дарунавиром наблюдалось незначительное 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 препарата Исентресс® 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 препарата Исентресс® у взрослых. Данные по одновременному применению препарата Исентресс® и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют. Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее мощные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикостероиды, зверобой продырявленный, пиоглитазон) могут применяться одновременно с препаратом Исентресс® в рекомендованной дозе.

Одновременное применение препарата Исентресс® с мощными 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, тенофовир может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако механизм этого влияния неизвестен. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получав-

ших атазанавир и/или тенофовир, в целом идентичен профилю безопасности у пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекция дозы не требуется.

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

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

Одновременное применение препарата Исентресс® с другими лекарственными средствами, повышающими значения pH желудочного сока (например, омепразол или фамотидин), может повысить скорость абсорбции ралтегавира и, соответственно, концентрацию ралтегавира в плазме крови. В клиническом исследовании профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, был сопоставим с профилем безопасности в подгруппе пациентов, не принимавших данные лекарственные средства. Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется при одновременном применении с ингибиторами протонного насоса или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов.

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

| Лекарственное средство с учетом терапевтической области применения | Взаимодействие (механизм, если известен) | Рекомендации по коррекции режима дозирования |
|---|---|--|
| Антиретровирусные лекарственные средства | | |
| Ингибиторы протеазы (ИП) | | |
| атазанавир/ ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки) | ралтегравир AUC↑ 41% ралтегравир C _{12ч} ↑ 77% ралтегравир C _{max} ↑ 24% (ингибирование УДФ-ГТ1А1) | Коррекция дозы препарата Ицентресс® не требуется |
| типранавир/ ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки) | рралтегравир AUC↓ 24% ралтегравир C _{12ч} ↓ 55% ралтегравир C _{max} ↓ 18% (индукция УДФ-ГТ1А1) | Коррекция дозы препарата Ицентресс® не требуется |
| Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) | | |
| эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки) | ралтегравир AUC 36% ралтегравир C _{12ч} ↓ 21% ралтегравир C _{max} ↓ 36% (индукция УДФ-ГТ1А1) | Коррекция дозы препарата Ицентресс® не требуется |
| этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки) | ралтегравир AUC↓ 10% ралтегравир C _{12ч} ↓ 34% ралтегравир C _{max} ↓ 11% (индукция УДФ-ГТ1А1) этравирин AUC↑ 10% этравирин C _{12ч} ↑ 17% этравирин C _{max} ↑ 4% | Коррекция доз препарата Ицентресс® или этравирина не требуется |
| Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) | | |
| тенофовир (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 препарата Ицентресс® или тенофовира дизопроксила фумарата не требуется |

| Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5 | | |
|--|--|---|
| 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 препарата Исентресс® или маравирока не требуется. |
| Лекарственные средства против вируса гепатита С | | |
| Ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С | | |
| боцепревир (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки) | ралтегравир AUC↑ 4% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 25% ралтегравир C_{max} ↑ 11% (механизм взаимодействия неизвестен) | Коррекция доз препарата Исентресс® или боцепревира не требуется. |
| Противомикробные препараты | | |
| Противотуберкулезные препараты | | |
| 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 препарата Исентресс® в 2 раза |
| Седативные препараты | | |
| мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки) | мидазолам AUC↓ 8% мидазолам C_{max} ↑ 3% | Коррекция доз препарата Исентресс® 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 $C_{12ч}$ ↓ 63% ралтегравир C_{max} ↓ 44% За 2 часа до приема ралтегравира ралтегравир AUC↓ 51% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 56% ралтегравир C_{max} ↓ 51% Через 2 часа после приема ралтегравира | Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исентресс® и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>ралтегравир AUC↓ 30%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↓ 57%</p> <p>ралтегравир C_{max}↓ 22%</p> <p>(хелатирование катионами металлов)</p> <p>За 6 часов до приема ралтегравира</p> <p>ралтегравир AUC↓ 13%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↓ 50%</p> <p>ралтегравир C_{max}↓ 10%</p> <p>Через 6 часов после приема ралтегравира</p> <p>ралтегравир AUC↓ 11%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↓ 49%</p> <p>ралтегравир C_{max}↓ 10%</p> | |
| <p>Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p> | <p>ралтегравир AUC↓ 55%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↓ 32%</p> <p>ралтегравир C_{max}↓ 52%</p> <p>(хелатирование катионами металлов)</p> | <p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.</p> |
| Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса | | |
| <p>омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p> | <p>ралтегравир AUC↑ 37%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↑ 24%</p> <p>ралтегравир C_{max}↑ 51%</p> <p>(увеличение растворимости)</p> | <p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется</p> |
| <p>фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p> | <p>ралтегравир AUC↑ 44%</p> <p>ралтегравир $C_{12ч}$↑ 6%</p> <p>ралтегравир C_{max}↑ 60%</p> <p>(увеличение растворимости)</p> | <p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется</p> |
| Гормональные контрацептивы | | |
| <p>этинилэстрадиол норэлгестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p> | <p>этинилэстрадиол AUC↓ 2%</p> <p>этинилэстрадиол C_{max}↑ 6%</p> <p>норэлгестромин AUC↑ 14%</p> <p>норэлгестромин C_{max}↑ 29%</p> | <p>Коррекция доз препарата Исентресс® или гормональных контрацептивов (эстроген- и/или прогестагенсодержащих) не требуется</p> |
| Опиоидные анальгетики | | |
| <p>метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)</p> | <p>метадон AUC↔</p> <p>метадон C_{max}↔</p> | <p>Коррекция доз препарата Исентресс® или метадона не требуется</p> |

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Хотя доказано, что эффективное

подавление вируса антиретровирусной терапией существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск исключить нельзя.

Во время лечения препаратом Исентресс® 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 Исентресс® 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 Исентресс® 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 вос-

палительные симптомы должны быть оценены и при необходимости назначено лечение.

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

Остеонекроз

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

Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности

Получены данные о тяжелых (потенциально жизнеугрожающих) и фатальных нежелательных реакциях со стороны кожи у пациентов, принимавших препарат Исентресс® 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 Исентресс® 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 Исентресс® 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 препарата Исентресс® у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени не установлены. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® 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 препарата Исентресс® одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, применяющих препараты по отдельности (см. раздел ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

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 Исентресс® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Антациды

Одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний, приводит к снижению концентрации ралтегавира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется (см. раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Рифампицин

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® одновременно с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1, такими как рифампицин, вследствие вызываемого ими снижения плазменной концентрации ралтегавира. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и препаратом Исентресс® доза препарата Исентресс® должна быть увеличена в 2 раза у взрослых пациентов. Нет данных для возможности корректировки доз препаратов при одновременном применении препарата Исентресс® и рифампицина у пациентов младше 18 лет (см. раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 400 мг.
По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной и закрытый пластмассовой крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми, и контейнер с силикагелем.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2,5 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Интернэшнл ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур

MSD International GmbH (Singapore Branch)

21 Tuas South Avenue 6, 637766, Singapore

или

МСД Интернэшнл ГмбХ, Ирландия

MSD International GmbH

Ballydine, Kilsheelan, Co. Tipperary, Ireland

или

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Упаковано / Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

или

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1
г. Москва, Россия, 119021
тел.: (495) 916 7100
факс: (495) 916 7094

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ИСЕНТРЕСС (РАЛТЕГРАВИР). ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 400 МГ ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) — таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ралтегравир ингибирует каталитическую активность ВИЧ интегразы – фермента, участвующего в репликации вируса ВИЧ. Дозировка 400 мг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата.
- Детский возраст до 6 лет.
- Масса тела до 25 кг.
- Период лактации.
- Редкая наследственная переносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозо-галактозы.

С осторожностью:

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

Особые указания

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Во время лечения пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры безопасности. Синдром восстановления иммунитета. Может развиваться воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции. Остеонекроз. Описаны случаи развития на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и/или при длительном приеме комбинированной АРВТ. Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности. Получены данные о тяжелых и фатальных нежелательных реакциях со стороны кожи у пациентов. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности (в виде сыпи генерализованного характера, иногда: органной дисфункции, включая печеночную недостаточность). Нарушение функции печени. У пациентов с существующей дисфункцией печени, включая хронический гепатит, повышается частота нарушений функции печени на фоне комбинированной АРВТ. Кожная сыпь. У пациентов, ранее получавших АРВТ, при применении препарата ИSENTРЕСС® одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, применяющих препараты по отдельности. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИSENTРЕСС® одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1(рифампицин). Нет данных для корректировки доз препаратов при одновременном применении препарата ИSENTРЕСС® и рифампицина у пациентов младше 18 лет. Одновременное применение препарата ИSENTРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется.

Побочное действие

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 препарат ИSENTРЕСС® 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 препарат ИSENTРЕСС® одновременно с эмтрицитабином и тенофовиром, и 10,0% в группе пациентов, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир. Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения были головная боль, тошнота и боль в животе. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были синдром восстановления иммунитета и сыпь. В клинических исследованиях частота случаев отмены ралтегравира вследствие нежелательных реакций составила 5% или менее.

Нежелательные явления, возникшие в соответствии с классификацией по частоте.

Частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$): Со стороны обмена веществ и питания (снижение аппетита), нарушения психики (необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения, депрессия), со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность), со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (вертиго), со стороны желудочно-кишечного тракта (чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия), со стороны кожи и подкожных тканей (кожная сыпь), общие расстройства и нарушения в месте введения (астения, слабость, лихорадка), лабораторные и инструментальные данные (повышение активности в плазме аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов).

Нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$): Инфекционные и паразитарные заболевания. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования. Со стороны крови и лимфатической системы. Со стороны иммунной системы. Со стороны органа зрения. Со стороны сердца. Со стороны сосудов. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Со стороны печени и желчевыводящих путей. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Со стороны почек и мочевыводящих путей. Со стороны половых органов и молочной железы. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Одновременное применение с другими лекарственными средствами.

Рифампицин. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИSENTРЕСС® одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1, такими как рифампицин, вследствие вызываемого ими снижения плазменной концентрации ралтегравира. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и препаратом ИSENTРЕСС® доза препарата ИSENTРЕСС® должна быть увеличена в 2 раза у взрослых пациентов. Нет данных для корректировки доз препаратов при одновременном применении препарата ИSENTРЕСС® и рифампицина у пациентов младше 18 лет.

Антациды

Одновременное применение препарата ИSENTРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий или магний, приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата ИSENTРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется.

Показания

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

ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Пациенты с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С. В целом профиль безопасности препарата Исентресс® у пациентов, 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 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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки препарата Исентресс® нельзя жевать, крошить, разламывать. Препарат применяется вне зависимости от приема пищи. Лечение должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции. Лечение проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Рекомендуемые дозы препарата для лечения ВИЧ-1 инфекции:

- для взрослых: 400 мг x 2 раза в сутки.

- для детей от 6 до 18 лет и с массой тела не менее 25 кг: 400 мг x 2 раза в сутки.

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

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением/применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, к. 1,
БЦ Демидов
Тел.: +7 (495) 916 7100, факс: +7 (495) 916 7094
www.msd.ru
RU-MFA-00113, 09.2020