

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ИСЕНТРЕСС®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ

НАИМЕНОВАНИЕ: ралтегравир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

действующее вещество: ралтегравир калия 651,6 мг (эквивалентно 600 мг ралтегравира);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 2910, магния стеарат;

пленочная оболочка: Опадрай II желтый 39K170005, воск карнаубский;

состав Опадрай II желтый 39K170005: лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид черный (Е172).

ОПИСАНИЕ

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой логотипа компании «Мерк» и «242» на одной стороне и гладкие на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное (ВИЧ) средство

КОД АТХ: J05AX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ралтегравир ингибитирует 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 Н9ПВ 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 СЕМx174 (ИК₉₅ = 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 ралтегравиру штаммов вируса (развивались или *in vitro*, или у пациентов, принимавших ралтегравир), в основном включают замены в положениях 155 (N155 замена на H), 148 (Q148 замена на H, K или R) или 143 (Y143 замена на C, H или R), 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, K или R или N155H) отличались сниженной способностью к репликации и сниженной чувствительностью к ралтегравиру *in vitro*. Вторичные мутации вируса еще больше снижали чувствительность к ралтегравиру, иногда компенсируя сниженную способность вируса к репликации.

Мутации, ассоциированные с развитием резистентности к ралтегравиру, также могут приводить к формированию устойчивости к другому ингибитору переноса цепи интегразой элвитетравиру. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравиру

снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитетравиру, тогда как мутации в E92Q – большую резистентность к элвитетравиру, чем к ралтегравиру. 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 вс�ывается 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 ($C_{12\text{ч}}$) 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 два раза в сутки равновесное состояние достигается быстро, примерно в течение 2 дней после начала лечения. Значения AUC и C_{max} свидетельствуют в пользу отсутствия или минимальной кумуляции препарата, значение $C_{12\text{ч}}$ — в пользу незначительной кумуляции препарата. В режиме монотерапии по 400 мг два раза в сутки значение среднего геометрического для площади под кривой «концентрация-время» в интервале от 0 до 12 ч ($AUC_{0-12\text{ч}}$) составляло 14,3 мкмоль/л × ч, значение $C_{12\text{ч}}$ — 14 нмоль/л.

Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена.

Ралтегравир в дозе 1200 мг один раз в сутки также быстро всасывается. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет около 1,5–2 часов после приема натощак, при этом пик всасывания более острый с тенденцией к более высокой C_{max} , чем при приеме ралтегравира два раза в сутки (1 таблетка 400 мг два раза в сутки). Кроме того, в сравнении с лекарственной формой ралтегравира 400 мг, ралтегравир в таблетках по 600 мг, используемый для режима дозирования 1200 мг (2 х

600 мг) один раз в сутки, обладает более высокой относительной биодоступностью (на 21–66%). После всасывания фармакокинетика обеих лекарственных форм ралтегравира одинаковая. У пациентов после приема препарата в дозе 1200 мг один раз в сутки равновесное значение площади под кривой «концентрация-время» в интервале от 0 до 24 ч (AUC_{0-24}) было равно 53,7 ч мкМ, концентрация ралтегравира в плазме крови через 24 ч после приема (C_{24}) была равна 75,6 нМ, а медиана T_{max} – 1,50 ч. Равновесная концентрация обычно достигается в течение 2 дней, с незначительной кумуляцией или отсутствием таковой при приеме нескольких доз препарата.

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 два 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 уридинифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ), полученной путем экспрессии комплементарной ДНК, показали, что изоформа УДФ-ГТ1A1 является основным ферментом, участвующим в образовании ралтегравир-глюкуронида. Эти данные показали, что основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1A1. 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

ралтегравир-глюкуронида, выделившегося с желчью. В моче определялись ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид в количестве 9% и 23% от принятой дозы соответственно. В плазме крови основным циркулирующим радиоактивным компонентом был ралтегравир (примерно 70% от общей радиоактивности), в то время как на ралтегравир-глюкуронид приходилось только 30%.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол, расово-этническая принадлежность и масса тела

Клинически значимых различий фармакокинетики ралтегравира, связанных с полом, расово-этнической принадлежностью или массой тела, у взрослых пациентов при применении ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки не выявлено, клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира нет. Для ралтегравира в дозе 1200 мг (2 x 600 мг) один раз в сутки в популяционном ФК анализе также было продемонстрировано, что влияние пола, расовой или этнической принадлежности или массы тела не было клинически значимым.

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

Препарат Исентресс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг не следует назначать детям с массой тела менее 40 кг.

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. Клинические исследования по применению препарата Исентресс® в дозе 1200 мг (2 x 600 мг) один раз в сутки у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились; однако на основании результатов исследования препарата Исентресс® в дозе 400 мг два раза в сутки, никакого клинически значимого влияния у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не ожидается. 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. Клинические исследования по применению препарата Исентресс® в дозе 1200 мг (2 x 600 мг) один раз в сутки у пациентов с почечной недостаточностью не проводились; однако на основании результатов исследования препарата Исентресс® в дозе 400 мг два раза в сутки, никакого клинически значимого влияния не ожидается. Поскольку эффективность диализа ралтегравира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1A1

Доказательства или какие-либо данные, свидетельствующие, что наличие полиморфизма у фермента УДФ-ГТ1A1 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-ГТ1A1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизмененным генотипом УДФ-ГТ1A1 отношение средних геометрических AUC 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 с массой тела не менее 40 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата.
- Масса тела до 40 кг.
- Период лактации.

Препарат содержит лактозу, поэтому 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-ГТ1Ф1 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ», подраздел «Одновременное применение с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с антацидами, содержащими кальция карбонат, алюминий или магний (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ», подраздел «Одновременное применение с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с атазанавиром, типранавиром/ритонавиром (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

Данных по применению ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки у беременных женщин нет. В исследованиях у животных были выявлены признаки репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение ралтегравира 1200 мг один раз в сутки во время беременности не рекомендуется.

Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при непреднамеренном применении ралтегравира во время беременности был создан «Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности». Врачам рекомендуется регистрировать пациентов в этом регистре.

Как правило, при принятии решения о применении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска

вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, для оценки безопасности для плода следует учитывать данные, полученные у животных, а также клинический опыт у беременных женщин.

Грудное вскармливание

Отсутствуют данные о поступлении ралтегравира/его метаболитов в грудное молоко человека. По имеющимся данным фармакокинетики/токсикологии у животных ралтегравир/его метаболиты экскретируются в грудное молоко.

Риск для новорожденных/детей грудного возраста исключить нельзя.

Ралтегравир не следует применять в период грудного вскармливания. Как правило, ВИЧ-инфицированным матерям рекомендуется не кормить грудью для избежания передачи ВИЧ детям.

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.

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов, подростков и детей с массой тела не менее 40 кг, ранее не получавших лечения или с подавленной вирусной нагрузкой при начальном применении препарата Исентресс[®] в дозе 400 мг два раза в сутки, составляет 1200 мг (2 таблетки 600 мг) один раз в сутки.

Пожилые пациенты

Информация по применению ралтегравира у пожилых пациентов ограничена. Таким образом, препарат Исентресс[®] в данной популяции пациентов следует применять с осторожностью.

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 взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), и взрослых 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 исследованиях, 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, гастроэнтерит, 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, тромбоцитопения.

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, гиперсomnia, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, трепор, снижение качества сна.

Со стороны органа зрения

Нечастые: снижение остроты зрения.

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: артрит, артрит, боль в спине, боль в боку, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия, 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, повышенная 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 манипуляций

Нечастые: непреднамеренная передозировка.

В ходе клинических исследований применения препарата ИSENTRESS® в дозе 400 мг два раза в сутки у пациентов, ранее получавших и ранее не получавших АРВТ, наблюдались случаи развития злокачественных новообразований при использовании комбинации препарата ИSENTRESS® 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 ИSENTRESS®, так и в группах пациентов, принимавших препараты сравнения.

У пациентов, принимавших препарат ИSENTRESS®, 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.

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 ИSENTRESS® 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 препаратом ИSENTRESS® в комбинации с эмтрицитабином и

тенофовира дизопроксил фумаратом развитие сыпи наблюдалось реже, чем при лечении эфавирензом в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом.

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

В целом профиль безопасности препарата Исентресс® 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

Применение препарата Исентресс® 600 мг у пациентов детского возраста не изучалось.

По результатам клинических исследований применения ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки у ВИЧ-1 инфицированных детей и подростков 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

Специальная информация по лечению передозировки ралтегравиром отсутствует.

В случае передозировки необходимо проводить стандартные поддерживающие мероприятия, такие как удаление невсосавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, клиническое наблюдение, включая регистрацию электрокардиограммы, назначение симптоматической терапии. Следует учитывать, что ралтегравир в клинической практике применяется в виде соли калия. Степень выведения ралтегравира при диализе неизвестна.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В исследованиях *in vitro* было показано, что ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 и не ингибитирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A. 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.

Хотя исследования *in vitro* показали, что ралтегравир не является ингибитором УДФ-ГТ1A1 и 2B7, в одном клиническом исследовании были выявлены некоторые признаки ингибирования УДФ-ГТ1A1 *in vivo* на основе наблюдаемого влияния на глюкуронирование билирубина. Тем не менее маловероятно, что данный эффект приводит к клинически значимым межлекарственным взаимодействиям.

В фармакокинетике ралтегравира наблюдалась значимая интер- и интраиндивидуальная изменчивость. Приведенная ниже информация о взаимодействии с лекарственными средствами основана на средних геометрических значениях; эффект у отдельного пациента точно предсказать нельзя.

Влияние ралтегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия, проведенных с применением ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки, ралтегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику этравирина, маравирока, тенофовира дизопроксил фумарата, гормональных контрацептивов, метадона, мидазолама и боцепревира. Эти данные могут быть экстраполированы для применения препарата в дозе 1200 мг один раз в сутки. Коррекция дозы вышеперечисленных препаратов не требуется.

В некоторых исследованиях при одновременном применении препарата Исентресс® в дозе 400 мг два раза в сутки с дарунавиром наблюдалось умеренное, но клинически незначимое снижение концентрации дарунавира в плазме крови. Механизм данного явления неизвестен. На основании этого эффекта, наблюдавшегося при применении ралтегравира в дозе 400 мг 2 раза в сутки ожидается, что влияние приема ралтегравира в дозе 1200 мг 1 раз в сутки на концентрацию дарунавира в плазме крови также вероятно не будет клинически значимым.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику ралтегравира

Индукторы ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов

Влияние лекарственных препаратов, которые являются мощными индукторами УДФ-ГТ1A1, например, рифампицина, на ралтегравир в дозе 1200 мг один раз в сутки, неизвестно. В то же время, одновременное применение этих препаратов, вероятно, уменьшит остаточную концентрацию ралтегравира, учитывая ее уменьшение при применении ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки. В связи с этим одновременное

применение этих препаратов с ралтегравиром 1200 мг один раз в сутки рекомендуется. Влияние других мощных индукторов ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, таких как фенитоин и фенобарбитал, на УДФ-ГТ1А1 неизвестно; поэтому их одновременное применение с ралтегравиром 1200 мг один раз в сутки не рекомендуется. В исследованиях лекарственных взаимодействий эфавиренз не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ралтегравира при его приеме в дозе 1200 мг один раз в сутки; поэтому другие менее мощные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, рифабутин, глюкокортикоиды, препараты зверобоя, пиоглитазон) могут применяться с ралтегравиром в рекомендуемой дозе.

Ингибиторы УДФ-ГТ1А1

Одновременное применение атазанавира с ралтегравиром в дозе 1200 мг один раз в сутки значительно увеличивает концентрацию ралтегравира в плазме крови; в связи с этим одновременное применение ралтегравира 1200 мг один раз в сутки с атазанавиром не рекомендуется.

Антацидные препараты

Одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки вместе с антацидными препаратами, содержащими алюминий/магний и кальция карбонат, вероятно, приведет к клинически значимому снижению остаточной концентрации ралтегравира в плазме крови. На основании этих данных одновременное применение антацидных препаратов, содержащих алюминий/магний и кальция карбонат, вместе с ралтегравиром в дозе 1200 мг один раз в сутки, не рекомендуется.

Препараты, увеличивающие рН желудочного сока

Популяционный фармакокинетический анализ в исследовании ONCEMRK (протокол 292) продемонстрировал, что одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки вместе с ингибиторами протонного насоса (ИПН) или H₂-блокаторами не приводило к статистически значимым изменениям фармакокинетики ралтегравира. Сопоставимые результаты по эффективности и безопасности были получены в отсутствие или в присутствие этих лекарственных препаратов, влияющих на рН желудочного сока. Исходя из этих данных, ингибиторы протонного насоса и H₂-блокаторы можно назначать вместе с ралтегравиром в дозе 1200 мг один раз в сутки.

Дополнительные сведения

Исследований для оценки лекарственного взаимодействия ритонавира, тиранавира/ритонавира, боцепревира или этравирина с ралтегравиром в дозе 1200 мг (2 x 600 мг) один раз в сутки не проводилось. В то время как степень изменения экспозиции ралтегравира при его приеме в дозе 400 мг два раза в сутки вместе с

ритонавиром, боцепревиром или этравирином была небольшой, влияние типранавира/ритонавира было более выраженным ($GMR_{C_{trough}} = 0,45$, $GMR_{AUC} = 0,76$). Одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки вместе с типранавиром/ритонавиром не рекомендуется.

Ранее проведенные исследования ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки показали, что одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата (компоненты комбинированного препарата эмтрицитабина с тенофовира дизопроксил фумаратом) увеличивало экспозицию ралтегравира. Выявлено, что эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат увеличивает биодоступность ралтегравира при его приеме 1200 мг один раз в сутки на 12%, однако такое влияние не имеет клинической значимости. Таким образом, одновременное применение эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата вместе с ралтегравиром 1200 мг один раз в сутки считается допустимым.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов.

Проведены обширные исследования лекарственных взаимодействий с применением ралтегравира в дозе 400 мг два раза в сутки. Также выполнено ограниченное количество исследований лекарственных взаимодействий для ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки.

В таблице 1 представлены все доступные данные о лекарственных взаимодействиях с рекомендациями по совместному применению.

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 $AUC \uparrow 41\%$ ралтегравир $C_{12\text{ч}} \uparrow 77\%$ ралтегравир $C_{max} \uparrow 24\%$ (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки) не требуется.
атазанавир (ралтегравир 1200 мг один раз в сутки)	ралтегравир $AUC \uparrow 67\%$ ралтегравир $C_{12\text{ч}} \uparrow 26\%$ ралтегравир $C_{max} \uparrow 16\%$ (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Одновременное применение ралтегравира в дозе (1200 мг один раз в сутки) не рекомендовано.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир $AUC \downarrow 24\%$ ралтегравир $C_{12\text{ч}} \downarrow 55\%$ ралтегравир $C_{max} \downarrow 18\%$ (индукция УДФ-ГТ1А1) Данные экстраполированы из	Коррекция дозы препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки) не требуется. Одновременное применение с

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИИОТ)		
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 ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) не требуется.
эфавиренз (ралтегравир 1200 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC↓ 14% ралтегравир C _{12ч} ↓ 6% ралтегравир C _{max} ↓ 36% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция доз препарата ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или этравирина 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 ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или этравирина не требуется.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИИОТ)		
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 препарата ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат (ралтегравир 1200 мг (2 x 600 мг) один раз в сутки)	Популяционный фармакокинетический анализ показал, что влияние эмтрицитабина/тенофовира дизопроксил фумарата на фармакокинетику ралтегравира было минимальным (увеличение относительной биодоступности на 12%) и не имело статистической или клинической значимости. (Механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекция доз препарата ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
Анtagонисты 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 ИSENTRESS® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) 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%	Коррекция доз препарата ИSENTRESS® (400 мг два раза в

ЛЛ-005187-191118
согласовано

	(механизм взаимодействия неизвестен)	сутки и 1200 мг один раз в сутки) или боцепревира не требуется.
Противомикробные препараты		
Противотуберкулезные препараты		
рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC \downarrow 40% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 61% ралтегравир C _{max} \downarrow 38% (индукция УДФ-ГТ1A1)	Рифамицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови. Если комбинированной терапии с рифамицином избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы препарата Исконгресс® в 2 раза.
	Данные экстраполированы из исследования для дозы 400 мг два раза в сутки	Одновременное применение ралтегравира (в дозе 1200 мг 1 раз в сутки) не рекомендуется
Седативные препараты		
мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	мидазолам AUC \downarrow 8% мидазолам C _{max} \uparrow 3%	Коррекция доз препарата Исконгресс® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг 1 раз в сутки) или мидазолама не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является индуктором или ингибитором CYP3A4 и поэтому не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4.
Антациды, содержащие катионы металлов		
Антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC \downarrow 49% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 63% ралтегравир C _{max} \downarrow 44% <u>За 2 часа до приема ралтегравира</u> ралтегравир AUC \downarrow 51% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 56% ралтегравир C _{max} \downarrow 51% <u>Через 2 часа после приема ралтегравира</u> ралтегравир AUC \downarrow 30% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 57% ралтегравир C _{max} \downarrow 24% (хелатирование катионами металлов) <u>За 6 часов до приема ралтегравира</u> ралтегравир AUC \downarrow 13% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 50% ралтегравир C _{max} \downarrow 10% <u>Через 6 часов после приема ралтегравира</u>	Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исконгресс® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) и антацидов, содержащих алюминий и/или магний, не рекомендовано.

	ралтегравир AUC \downarrow 11% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 49% ралтегравир C _{max} \downarrow 10% (хелатирование катионами металлов)	
Антациды, содержащие алюминия/магния гидроксид (ралтегравир 1200 мг 1 раз в сутки)	Через 12 часов после приема ралтегравира ралтегравир AUC \downarrow 14% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 58% ралтегравир C _{max} \downarrow 14%	
Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC \downarrow 55% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 32% ралтегравир C _{max} \downarrow 52% (хелатирование катионами металлов)	Коррекция дозы препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки) не требуется.
Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 1200 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC \downarrow 72% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 48% ралтегравир C _{max} \downarrow 74% Через 12 часов после приема ралтегравира ралтегравир AUC \downarrow 10% ралтегравир C _{12ч} \downarrow 57% ралтегравир C _{max} \downarrow 2% (хелатирование катионами металлов)	Одновременное применение препарата Исентресс® (1200 мг один раз в сутки) и антацидов, содержащих кальция карбонат, не рекомендовано.
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса		
омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC \uparrow 37% ралтегравир C _{12ч} \uparrow 24% ралтегравир C _{max} \uparrow 51% (увеличение растворимости)	
фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC \uparrow 44% ралтегравир C _{12ч} \uparrow 6% ралтегравир C _{max} \uparrow 60% (увеличение растворимости)	
Препараты, влияющие на pH желудочного сока: ингибиторы протонного насоса (например, омепразол), H ₂ блокаторы (например, фамотидин, ранитидин, циметидин) (ралтегравир 1200 мг)	Популяционный фармакокинетический анализ показал, что влияние лекарственных препаратов, изменяющих pH желудочного сока, на фармакокинетику ралтегравира было минимальным (снижение относительной биодоступности на 8,8%), и не имело статистической или клинической значимости (увеличение растворимости лекарственного препарата)	Коррекция дозы препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) не требуется.
Гормональные контрацептивы		
этинилэстрадиол норэлгестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	этинилэстрадиол AUC \downarrow 2% этинилэстрадиол C _{max} \uparrow 6% норэлгестромин AUC \uparrow 14% норэлгестромин C _{max} \uparrow 29%	Коррекция доз препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или гормональных контрацептивов (эстроген и/или

Опиоидные анальгетики

метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	метадон AUC↔ метадон C _{max} ↔	Коррекция доз препарата Исентресс® (400 мг два раза в сутки и 1200 мг один раз в сутки) или метадона не требуется.
---	--	---

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 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 препаратуре 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 развиться 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 кортикоステроидами, 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**Атазанавир**

Одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки с атазанавиром приводит к повышению концентрации ралтегравира в плазме крови; в связи с этим одновременное применение этих препаратов не рекомендуется (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Типранавир/ритонавир

Одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки с типранавиром/ритонавиром может привести к снижению остаточной концентрации ралтегравира в плазме крови, в связи с этим одновременное применение этих препаратов не рекомендуется (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Антациды

Одновременное применение ралтегравира в дозе 1200 мг один раз в сутки вместе с антацидами, содержащими кальция карбонат и алюминий/магний, приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови; в связи с этим одновременное применение этих препаратов не рекомендуется (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Мощные индукторы ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

Применение мощных индукторов ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты (например, рифампицина), вместе с ралтегравиром в дозе 1200 мг один раз в сутки не изучалось, но может привести к снижению остаточной концентрации ралтегравира в плазме крови; в связи с этим одновременное применение этих препаратов с ралтегравиром в дозе 1200 мг один раз в сутки не рекомендуется (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, 600 мг.

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянной 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 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-005187 - 191118

СОГЛАСОВАНО

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**Произведено:**

МСД Интернэшил ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур

MSD International GmbH (Singapore Branch)

70 Tuas West Drive, 638414, Singapore

Упаковано / Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

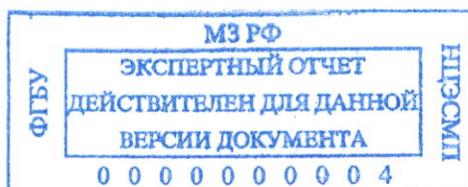
тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»



Птушко О.Т.



111497