ЛСР-007737/08 от 16.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ИСЕНТРЕСС®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-007737/08

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ИСЕНТРЕСС®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: 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 407* 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%.

* содержит 0,01% бутилгидрокситолуола в качестве антиоксиданта.

ОПИСАНИЕ

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

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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, $ИК_{95}$) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом H9IIIB ВИЧ-1, по сравнению с контрольной вирус-инфицированной культурой клеток. $ИК_{95}$ достигалась в концентрациях от 6 до 50 нмоль/л в культурах человеческих митоген-активированных мононуклеаров периферической крови, инфицированных различными первичными клиническими штаммами ВИЧ-1, включая штаммы 5 не-В подтипов ВИЧ-1, а также штаммы, резистентные к ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы ВИЧ. При анализе одного цикла инфекции ралтегравир подавлял инфицирование, вызванное 23 штаммами ВИЧ, представляющими 5 не-В подтипов и 5 циркулирующих рекомбинантных форм, с $ИК_{50}$ при концентрации от 5 до 12 нмоль/л. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии CEMx174 ($ИК_{95}$ = 6 нмоль/л). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом H9IIIB 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 143 (Y143 замена на C, H или R), 148 (Q148 замена на H, K или R) или 155 (N155 замена на H), 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

интеразой элвитегравиру. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравиру снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравиру, тогда как мутации в E92Q – большую резистентность к элвитегравиру, 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 всасывается после приема препарата натощак, C_{max} в плазме крови определяется примерно через 3 часа. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и значение C_{max} ралтегравира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг. Значения концентрации ралтегравира в плазме крови через 12 ч после приема ($C_{12ч}$) 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 площади под кривой «концентрация-время» в интервале от 0 до 12 ч ($AUC_{0–12ч}$) составляло 14,3 мкмоль/л × ч, значение $C_{12ч}$ — 14 нмоль/л.

Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена. Ралтегравир можно принимать вне зависимости от режима приема пищи.

Распределение

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

Ралтегравир легко преодолевал плацентарный барьер в экспериментальных исследованиях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер в заметной степени.

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

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 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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

сравнительного исследования с участием 30 взрослых здоровых добровольцев с генетически детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизмененным генотипом УДФ-ГТ1А1 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, 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 ралтегравиру 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 этот лекарственный препарат.

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

Большое количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

400 мг два раза в день в течение первого триместра (более 1000 предполагаемых исходов беременности), указывает на отсутствие мальформационной токсичности. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

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

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

Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при применении 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 SM_APR@APRegistry.com.

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

Период грудного вскармливания

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

Риск для новорожденных/детей грудного возраста исключить нельзя.

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

Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Таблетки препарата Исентресс® нельзя жевать, крошить, разламывать. Препарат применяется вне зависимости от приема пищи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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 х 2 раза в сутки;

– для детей с массой тела не менее 25 кг: 400 мг х 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 (см. разделы ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА; подраздел «Фармакокинетика» и ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

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 тенофовира дизопроксил фумаратом, и 10,0% в группе пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат.

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

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» (≥1/100 и <1/10), «нечастые» (≥1/1000 и <1/100) и «частота неизвестна» (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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, 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, повышение активности в плазме щелочной фосфатазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации альбумина, повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в том числе определяемой натощак), азота мочевины, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение значения международного нормализованного отношения, снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови, наличие глюкозы в моче, наличие эритроцитов в моче, увеличение окружности талии, увеличение или снижение массы тела.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Нечастые: непреднамеренная передозировка.

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и ранее не получавших АРВТ, наблюдались случаи развития злокачественных новообразований при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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. 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 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, при лечении препаратом Исентресс® в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром, развитие сыпи наблюдалось реже, чем при лечении эфавирензом в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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 Р450, не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A и не ингибирует УДФ глюкуронилтрансферазы A1 и 2B7. Кроме этого, *in vitro* ралтегравир не индуцирует CYP3A4 и не является ингибитором Р-гликопротеин-опосредованного транспорта. На основании этих данных можно сделать вывод, что ралтегравир не влияет на фармакокинетические параметры лекарственных средств, которые являются субстратами указанных ферментов или Р-гликопротеина.

Как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, ралтегравир выводится в основном посредством метаболизма (глюкуронирования) по УДФ-ГТ1А1-опосредованному пути.

В фармакокинетике ралтегравира наблюдалась значимая интер- и интраиндивидуальная изменчивость.

Влияние ралтегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

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

В некоторых исследованиях при одновременном применении 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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 сильными ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее сильные ингибиторы УДФ-ГТ1А1 (например, индинавир и саквинавир) также могут повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, но в меньшей степени по сравнению с атазанавиром. Кроме того, тенофовира дизопроксил фумарат может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако механизм этого влияния неизвестен. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовира дизопроксил фумарат, в целом идентичен профилю безопасности у пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекция дозы не требуется.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

Одновременное применение препарата Исентресс® с другими лекарственными средствами, повышающими значения pH желудочного сока (например, омепразол или фамотидин), может повысить скорость абсорбции ралтегравира и, соответственно, концентрацию ралтегравира в плазме крови. В клиническом исследовании профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы H_2-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 H_2-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 Исентресс® не требуется.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC↓ 24% ралтегравир $C_{12ч}$↓ 55% ралтегравир C_{max}↓ 18% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс® 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 Исентресс® 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 Исентресс® или этравирина не требуется.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
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%	Коррекция доз препарата Исентресс® или тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

	тенофовир $C_{24ч}$↓ 13% тенофовир C_{max}↓ 23%	
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 ралтегравир AUC↓ 30%	Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исентресс® и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

	ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 57% ралтегравир C_{max}↓ 22% За 6 часов до приема ралтегравира ралтегравир AUC↓ 13% ралтегравир $C_{12ч}$↓ 50% ралтегравир C_{max}↓ 10% Через 6 часов после приема ралтегравира ралтегравир AUC↓ 11% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 49% ралтегравир C_{max}↓ 10% (хелатирование катионами металлов)	
Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC↓ 55% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 32% ралтегравир C_{max}↓ 52% (хелатирование катионами металлов)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса		
омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC↑ 37% ралтегравир $C_{12ч}$↑ 24% ралтегравир C_{max}↑ 51% (увеличение растворимости)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC↑ 44% ралтегравир $C_{12ч}$↑ 6% ралтегравир C_{max}↑ 60% (увеличение растворимости)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
Гормональные контрацептивы		
этинилэстрадиол норэлгестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	этинилэстрадиол AUC↓ 2% этинилэстрадиол C_{max}↑ 6% норэлгестромин AUC↑ 14% норэлгестромин C_{max}↑ 29%	Коррекция доз препарата Исентресс® или гормональных контрацептивов (эстроген и/или прогестагенсодержащих) не требуется.
Опиоидные анальгетики		
метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	метадон AUC↔ метадон C_{max}↔	Коррекция доз препарата Исентресс® 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.

Также пациенты должны быть проинформированы о том, что у них все еще могут развиться 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

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

Рифампицин

Следует соблюдать осторожность при назначении ралтегравира одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1, такими как рифампицин. Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме; влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и ралтегравиром доза ралтегравира должна быть увеличена в 2 раза у взрослых пациентов. Нет данных для возможности корректировки доз препаратов при одновременном применении ралтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет (см. раздел 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°С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2,5 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают 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», Российская Федерация

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, 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», Российская Федерация

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20267
(Входящий МЗ №4258336)

ООО «МСД Фармасьютикалс»
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1
г. Москва, Россия, 119021
тел.: (495) 916-71-00
факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Птушко О.Т.