

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Исентресс, 25 мг, таблетки жевательные.

Исентресс, 100 мг, таблетки жевательные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ралтегравир.

Исентресс, 25 мг, таблетки жевательные

Каждая таблетка жевательная содержит: ралтегравир калия 27,16 мг (эквивалентно 25 мг ралтегравира).

Исентресс, 100 мг, таблетки жевательные

Каждая таблетка жевательная содержит: ралтегравир калия 108,6 мг (эквивалентно 100 мг ралтегравира).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки жевательные.

Исентресс, 25 мг, таблетки жевательные

Круглые плоскоцилиндрические со скошенными краями таблетки светло-желтого цвета с вкраплениями белого цвета, с гравировкой логотипа компании [графический символ] на одной стороне и «473» на другой стороне.

Исентресс, 100 мг, таблетки жевательные

Овальные двояковыпуклые таблетки светло-оранжевого цвета с вкраплениями белого цвета, с гравировкой логотипа компании [графический символ] и «477», разделенных риской, на одной стороне и с риской на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение препаратом Исентресс проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Так как лекарственные формы ралтегравира не являются биоэквивалентными, то таблетки жевательные не следует заменять таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, по 400 мг. Исследований препарата Исентресс в виде

таблеток жевательных у ВИЧ-инфицированных детей и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) и взрослых не проводилось.

Максимальная суточная доза таблеток жевательных составляет 300 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемые дозы препарата Исентресс в лекарственной форме таблетки жевательные для лечения ВИЧ-1 инфекции у детей в возрасте от 2 лет и старше рассчитывают по массе тела так, чтобы максимальная суточная доза ралтегравира не превышала 300 мг 2 раза в сутки (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендованные дозы* препарата Исентресс в лекарственной форме таблетки жевательные для детей в возрасте от 2 лет и старше с массой тела не менее 11 кг.

Масса тела, кг	Доза	Количество таблеток жевательных
от 11 до < 14	75 мг 2 раза в сутки	3 x 25 мг 2 раза в сутки
от 14 до < 20	100 мг 2 раза в сутки	1 x 100 мг 2 раза в сутки
от 20 до < 28	150 мг 2 раза в сутки	1,5 x 100 мг† 2 раза в сутки
от 28 до < 40	200 мг 2 раза в сутки	2 x 100 мг 2 раза в сутки
не менее 40	300 мг 2 раза в сутки	3 x 100 мг 2 раза в сутки

* - рекомендации доз по массе тела основаны ориентировочно на приеме 6 мг/кг/доза 2 раза в сутки.

† - таблетки жевательные по 100 мг могут быть разделены на две половины. Тем не менее следует по возможности избегать деления таблеток на две половины.

Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения графика дозирования, поскольку дозу препарата Исентресс следует корректировать по мере роста ребенка.

У взрослых и детей от 12 лет и массой тела не менее 25 кг должен быть использован препарат Исентресс, таблетки покрытые плёночной оболочкой 400 мг.

Особые группы пациентов

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 применения ралтегравира у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не установлены.

Вследствие этого необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Исентресс у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.4, 5.2). При появлении у таких пациентов признаков ухудшения заболевания печени должен быть рассмотрен вопрос о прерывании или прекращении лечения.

Способ применения

Внутрь. Таблетки жевательные препарата Исентресс назначают вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата (см. раздел 6.1).
- Детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг.
- Период грудного вскармливания.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Одновременное применение с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин) (см. раздел 4.4).
- Одновременное применение препарата Исентресс с антацидами, содержащими алюминий или магний.
- Пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

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 развиваться инфекции или другие состояния, распространенные среди ВИЧ-инфицированных пациентов (оппортунистические инфекции). Во время терапии препаратом Исентресс очень важно оставаться под наблюдением врача.

Ралтегравир имеет относительно низкий генетический барьер к развитию резистентности, поэтому для повышения эффективности лечения и снижения риска развития резистентности к препарату ралтегравир необходимо назначать в комбинации с двумя другими активными антиретровирусными средствами, если это возможно.

Важно объяснить пациентам необходимость изучить инструкцию по применению перед началом терапии препаратом Исентресс и перечитывать ее каждый раз при получении

очередного рецепта от врача. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать врачу о появлении каких-либо необычных симптомов, а также о сохранении или ухудшении любого известного симптома.

Синдром восстановления иммунитета

На начальных этапах комбинированной АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (ранее известная как *Pneumocystis carinii*), диссеминированные или очаговые микобактериальные инфекции и др.) и вызвать ухудшение клинического состояния и усиление 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. 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 применении 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 ралтегравира 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 4.8).

Депрессия

Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Антациды

Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими алюминий или магний, приводит к снижению концентрации ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение ралтегравира с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Рифампицин

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1, такими как рифампицин. Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови, влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу ралтегравира у взрослых. Данные по одновременному применению алтегравира и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Фруктоза и сорбитол

Препарат Исентресс в лекарственной форме таблетки жевательные содержит фруктозу и сорбитол. Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости фруктозы не следует принимать данный препарат.

Аспартам

Препарат Исентресс в лекарственной форме таблетки жевательные в составе ароматизатора маскирующего содержит фенилаланин как компонент аспартама. Каждая жевательная таблетка 25 мг препарата Исентресс содержит приблизительно 0,05 мг фенилаланина, а каждая жевательная таблетка 100 мг – приблизительно 0,10 мг фенилаланина. Фенилаланин может нанести вред пациентам с фенилкетонурией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* было показано, что ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 (CYP), не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A и не ингибирует УДФ глюкуронилтрансферазы A1 и 2B7. Кроме этого, 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 и мидазолама.

В некоторых исследованиях при одновременном применении препарата Исентресс с дарунавиром наблюдалось незначительное снижение концентрации дарунавира в плазме крови. Механизм данного явления неизвестен. Тем не менее влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не считается клинически значимым.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику ралтегравира

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Исентресс с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицином), учитывая, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1А1. Рифампицин снижает концентрации ралтегравира в плазме крови. Влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу препарата Исентресс у взрослых. Данные по одновременному применению препарата Исентресс и рифампицина у пациентов младше 18 лет отсутствуют (см. раздел 4.4). Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее мощные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикостероиды, зверобой продырявленный, пиоглиапон) 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 (см. таблицу 2). В клинических исследованиях в качестве дополнительной оптимизированной терапии большая часть пациентов применяла атазанавир и/или тенофовира дизопроксил фумарат, оба препарата, которые приводят к повышению уровней ралтегравира в плазме. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовира дизопроксил фумарат, в целом идентичен

профилю безопасности у пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому коррекция дозы не требуется.

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

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

Одновременное применение препарата Исентресс с другими лекарственными средствами, повышающими значения pH желудочного сока (например, омепразол или фамотидин), может повысить скорость абсорбции ралтегавира и, соответственно, концентрацию ралтегавира в плазме крови (см. таблицу 2). В клиническом исследовании фазы III профиль безопасности в подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, был сопоставим с профилем безопасности в подгруппе пациентов, не принимавших данные лекарственные средства. Коррекция дозы препарата Исентресс не требуется при одновременном применении с ингибиторами протонного насоса или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Все исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с участием взрослых пациентов.

Таблица 2. 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 (ралтегавир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегавир AUC↑ 41% ралтегавир C _{12ч} ↑ 77% ралтегавир C _{max} ↑ 24% (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс не требуется.
типранавир/ритонавир (ралтегавир 400 мг)	ралтегавир AUC↓ 24% ралтегавир C _{12ч} ↓ 55%	Коррекция дозы препарата Исентресс не требуется.

2 раза в сутки)	ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 18% (индукция УДФ-ГТ1А1)	
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% тенофовир $C_{24ч}$ ↓ 13% тенофовир $C_{\max}$ ↓ 23%	Коррекция доз препарата Исентресс или тенофовира дизопроксил фумарата не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 37% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 28% ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 33% (механизм взаимодействия неизвестен) маравирок AUC ↓ 14% маравирок $C_{12ч}$ ↓ 10% маравирок $C_{\max}$ ↓ 21%	Коррекция доз препарата Исентресс или маравирока не требуется.
Лекарственные средства против вируса гепатита С		
Ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С		
боцепревир (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC ↑ 4% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 25% ралтегравир $C_{\max}$ ↑ 11% (механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекция доз препарата Исентресс или боцепревира не требуется.
Противомикробные препараты		
Противотуберкулезные препараты		
рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в сутки)	ралтегравир AUC ↓ 40% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 61% ралтегравир $C_{\max}$ ↓ 38% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови. Если комбинированной терапии с рифампицином избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность

		увеличения дозы препарата Исентресс в 2 раза.
Седативные препараты		
мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	мидазолам AUC↓ 8% мидазолам C _{max} ↑ 3%	Коррекция доз препарата Исентресс или мидазолама не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является индуктором или ингибитором CYP3A4 и что ралтегравир не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4.
Антациды		
Антациды, содержащие алюминий или магний (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	Одновременно с ралтегравиром ралтегравир AUC↓ 49% ралтегравир C_{12ч} ↓ 63% ралтегравир C_{max}↓ 44% За 2 часа до приема ралтегравира ралтегравир AUC↓ 51% ралтегравир C_{12ч}↓ 56% ралтегравир C_{max}↓ 51% Через 2 часа после приема ралтегравира ралтегравир AUC↓ 30% 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 алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исентресс и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано.
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 H₂-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 AUC↑ 44%	Коррекция дозы препарата

(ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	ралтегравир $C_{12h} \uparrow 6\%$ ралтегравир $C_{max} \uparrow 60\%$ (увеличение растворимости)	Исентресс не требуется.
Гормональные контрацептивы		
этинилэстрадиол норэргестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	этинилэстрадиол $AUC \downarrow 2\%$ этинилэстрадиол $C_{max} \uparrow 6\%$ норэргестромин $AUC \uparrow 14\%$ норэргестромин $C_{max} \uparrow 29\%$	Коррекция доз препарата Исентресс или гормональных контрацептивов (эстроген- и/или прогестагенсодержащих) не требуется.
Опиоидные анальгетики		
метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки)	метадон $AUC \leftrightarrow$ метадон $C_{max} \leftrightarrow$	Коррекция доз препарата Исентресс или метадона не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении жевательных таблеток ралтегравира беременными женщинами отсутствуют.

Большое количество данных о беременных женщинах, принимавших ралтегравир в дозе 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 непреднамеренном применении ралтегравира во время беременности был создан Международный Регистр применения антиретровирусной терапии во время беременности. Врачам рекомендуется вносить информацию о пациентах в этот регистр с помощью электронной почты SM_APR@APRegistry.com.

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

Лактация

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

Риск для новорожденных/детей грудного возраста исключить нельзя.

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.

4.7. 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. Тем не менее у некоторых пациентов отмечалось головокружение во время лечения по схемам, включающим препарат Исентресс, что может влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и использовать механизмы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 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, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клинических исследованиях, с различной степенью вероятности связанных с препаратом Исентресс или его комбинацией с другой АРВТ. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией по частоте: «часто» ($\geq 1/100$ но $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$ но $< 1/100$) и «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции на ралтегравир (отдельно или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами)
Инфекции и инвазии	Нечасто	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)	Нечасто	Папилломатоз кожи.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия,

		нейтропения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности.
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Снижение аппетита.
	Нечасто	Кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена.
Психические нарушения	Часто	Необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения, депрессия.
	Нечасто	Психические расстройства, суицидальные попытки, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленное настроение, большое депрессивное расстройство, бессонница середины ночи, изменения настроения, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи, суицидальное поведение (особенно у пациентов с

		психиатрическими заболеваниями в анамнезе).
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность.
	Нечасто	Амнезия, синдром запястного канала, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор, снижение качества сна.
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Снижение остроты зрения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго.
	Нечасто	Шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия.
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы» крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, диспепсия.
	Нечасто	Гастрит, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальные кровотечения.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь.
	Нечасто	Акне, алоpecia, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, липоатрофия лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия, липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, зуд, зуд генерализованный,

		макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, синдром Стивенса–Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, скелетно- мышечная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, тендинит, рабдомиолиз.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, слабость, лихорадка.
	Нечасто	Дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, подчелюстное новообразование, периферические отеки, боль.

Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности в плазме аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов.
	Нечасто	Снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение активности в плазме щелочной фосфатазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации альбумина; повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в том числе определяемой натощак), азота мочевины, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности; повышение значения международного нормализованного отношения; снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови; наличие глюкозы в моче, наличие эритроцитов в моче; увеличение окружности

		талии; увеличение или снижение массы тела.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	Непреднамеренная передозировка.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

У пациентов, принимавших препарат Исентресс, наблюдалось повышение активности креатинфосфокиназы 2–4 степени. 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, данные клинических исследований применения ралтегравира ограничены применением в комбинации с двумя нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат).

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

В целом профиль безопасности препарата Исентресс у пациентов, ко-инфицированных гепатитом В и/или гепатитом С, был аналогичен профилю безопасности у пациентов без

ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонения активностей АЛТ и АСТ иногда была выше в группах с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С.

Дети

По результатам клинических исследований у 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Россия

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы интегразы.

Код АТХ: J05AJ01

Механизм действия

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

Микробиология

При плазменной концентрации 31 ± 20 нмоль/л ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95% (95% ингибирующая концентрация, ИК₉₅) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом 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 = 5-12 нмоль/л. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии СЕМх174 (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 ралтегравирu штаммов вируса (развивались *in vitro* или у пациентов, принимавших ралтегравир), в основном включают замены в положениях 143 (Y143 замена на С, Н или R), 148 (Q148 замена на Н, К или R) или 155 (N155 замена на Н), в сочетании с одной или более дополнительными мутациями (например, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R).

Рекомбинантные вирусы с одной первичной мутацией (Q148H, К или R, или N155H) отличались сниженной способностью к репликации и сниженной чувствительностью к ралтегравирu *in vitro*. Вторичные мутации вируса еще больше снижали чувствительность к ралтегравирu, иногда компенсируя сниженную способность вируса к репликации.

Мутации, ассоциированные с развитием резистентности к ралтегравирu, также могут приводить к формированию резистентности к другому ингибитору переноса цепи интегразой элвитегравирu. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравирu снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравирu, тогда как мутации в E92Q вызывают большую резистентность к элвитегравирu, чем к ралтегравирu. У вирусов с мутацией в положении 148 в сочетании с одной и более дополнительными мутациями, вызывающими резистентность к ралтегравирu, также может наблюдаться клинически значимая резистентность к долутегравирu.

Влияние на электрофизиологическую активность сердца или на показатели электрокардиограммы

В рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием 1600 мг ралтегравира не оказывал влияния на продолжительность интервала QTc, несмотря на то, что максимальная концентрация ($C_{\max}$) ралтегравира в плазме крови была в 4 раза больше, чем при однократном приеме ралтегравира в дозе 400 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

У взрослых пациентов

Абсорбция

Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натощак, время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) составляет примерно 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 $14,3 \text{ мкмоль} \times \text{ч}$, значение $C_{12ч}$ — 142 нмоль.

Абсолютная биодоступность ралтегавира не установлена. Ралтегавир можно принимать вне зависимости от режима приема пищи.

Распределение

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

Ралтегавир 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 ралтегавир в дозе 400 мг 2 раза в сутки, ралтегавир быстро определялся в спинномозговой жидкости. В первом исследовании ($n=18$) средняя концентрация ралтегавира в спинномозговой жидкости составила 5,8% (в диапазоне от 1 до 53,5%) от соответствующей концентрации в плазме крови, а во втором исследовании ($n=16$) – 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 ралтегавира в плазме крови.

Биотрансформация и элиминация

Исследования с использованием селективных ингибиторов изоформы фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ), полученной путем экспрессии комплементарной ДНК, показали, что УДФ-ГТ1A1 является основным ферментом, участвующим в образовании ралтегавир-глюкуронида. Эти данные показали, что основной путь метаболизма ралтегавира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1A1. Длительность конечной фазы периода полувыведения ралтегавира составляет около 9 часов, большая часть AUC соответствует более короткой α -фазе кажущегося периода полувыведения ралтегавира (составляет примерно 1 час). После приема внутрь радиоактивно меченого ралтегавира примерно 51% от принятой дозы выводилось через кишечник и 32% — через почки. По данным доклинических исследований в кале обнаруживался только ралтегавир, который, вероятно, образовывался путем гидролиза ралтегавир-глюкуронида, выделившегося с желчью. В моче определялись ралтегавир и ралтегавир-глюкуронид в количестве 9% и

23% от принятой дозы соответственно. В плазме крови основным циркулирующим радиоактивным компонентом был ралтегравир (примерно 70% от общей радиоактивности); остальная радиоактивность в плазме крови приходилась на ралтегравир-глюкуронид.

Отдельные группы пациентов

Пол

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

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста (18 лет и старше) оценивалось в комбинированном анализе и популяционном фармакокинетическом анализе. Не было обнаружено клинически значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегравира от возраста пациентов, поэтому коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

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. Кроме того, в популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено клинически значимого влияния массы тела на фармакокинетику ралтегравира. 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 печеночной недостаточности тяжелой степени 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 комбинированном фармакокинетическом

анализе. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекция дозы препарата пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Поскольку эффективность диализа ралтегравира неизвестна, следует избегать приема препарата накануне сеанса диализа.

Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1

Доказательства или какие-либо данные, свидетельствующие, что наличие полиморфизма у фермента УДФ-ГТ1А1 может оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры ралтегравира, не были получены. По данным сравнительного исследования с участием 30 взрослых здоровых добровольцев с генетически-детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизмененным генотипом УДФ-ГТ1А1 отношение средних геометрических AUC ралтегравира составило 1,41 (90% доверительный интервал составил 0,96; 2,09).

Дети

По результатам сравнительного исследования у здоровых взрослых добровольцев таблетки жевательные обладают более высокой пероральной биодоступностью по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, по 400 мг. В этом исследовании применение таблеток жевательных с пищей, с высоким содержанием жиров, приводило к повышению AUC в среднем на 6%, снижению C_{max} на 62% и повышению C_{12ч} на 188% по сравнению с приемом препарата натощак. Прием таблеток жевательных с пищей с высоким содержанием жиров не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ралтегравира, поэтому таблетки жевательные могут применяться независимо от приема пищи.

Дозы для ВИЧ-инфицированных младенцев, детей и подростков в возрасте от 4 недель до 18 лет (см. раздел 4.2) рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегравира сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, принимавших Исентресс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 400 мг 2 раза в день.

Фармакокинетика ралтегравира в лекарственной форме таблетки жевательные у детей младше 2 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дозировка 25 мг:

Гипролоза

Гипромеллоза 2910/6сР

Макрогол/ПЭГ 400

Этилцеллюлоза 20 сР

Аммония гидроксид

Триглицериды среднецепочечные

Олеиновая кислота

Сукралоза

Натрия сахаринат

Натрия цитрата дигидрат

Маннитол

Краситель железа оксид желтый

Аммония глицирризинат

Сорбитол

Фруктоза

Ароматизатор банановый натуральный

Ароматизатор апельсиновый натуральный и искусственный

Ароматизатор маскирующий натуральный и искусственный

Аспартам

Кросповидон

Магния стеарат

Натрия стеарилфумарат.

Дозировка 100 мг:

Гипролоза

Гипромеллоза 2910/6сР

Макрогол/ПЭГ 400

Этилцеллюлоза 20 сР

Аммония гидроксид

Триглицериды среднецепочечные

Олеиновая кислота

Сукралоза

Натрия сахаринат

Натрия цитрата дигидрат

Маннитол

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

Аммония глицирризинат

Сорбитол

Фруктоза

Ароматизатор банановый натуральный

Ароматизатор апельсиновый натуральный и искусственный

Ароматизатор маскирующий натуральный и искусственный

Аспартам

Кросповидон

Магния стеарат

Натрия стеарилфумарат.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в плотно закрытой оригинальной упаковке с влагопоглощающим агентом для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной и закрытый пластмассовой крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми, содержащий контейнер(ы) с силикагелем. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Допускается наличие контроля вскрытия упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00;

факс: (495) 916-70-94

dpoc.russia@merck.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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