



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение  
лекарственного препарата для медицинского применения**

**ЛП-002927**

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды Merck Sharp & Dohme B.V.
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	24.03.2015
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	25.03.2020
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Исентресс®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Ралтегравир
Лекарственная форма	таблетки жевательные
Дозировка	25 мг, 100 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	ралтегравир калия 27.16/108.6 мг (ралтегравир 25/100 мг), вспомогательные вещества (гипролоза, Опадрай бесцветный YS-1-19025-A [гипромеллоза 2910/6cP, макрогол], этилцеллюлоза (Surelease® E-7-19040 [25% водная суспензия этилцеллюлозы в воде очищенной, этилцеллюлоза 20 cP, аммония гидроксид, триглицериды среднецепочные, олеиновая кислота], сукралоза, натрия сахаринат, натрия цитрата дигидрат, маннитол, краситель железа оксид красный: -/+ , краситель железа оксид желтый, аммония глицирризинат (Magnasweet® 135) [экстракт солодки, сорбитол, фруктоза], ароматизатор банановый натуральный WONF Durarome® 501392 TD0991, ароматизатор апельсиновый натуральный и искусственный 501331 TP0551, ароматизатор маскирующий натуральный и искусственный 501482 TP0424, кросповидон, магния стеарат, натрия стеарилфумарат)
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	таблетки жевательные, 25 мг, 100 мг (флакон) 60 x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП-002927-240315

029508

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	Патеон Фармасьютикалс Инк., США / Pathcon Pharmaceuticals Inc., USA
2110, East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, USA	
<i>Первичная упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands	

Статс-секретарь - заместитель  
Министра



Д.В. Костенников



**Названия и фактические адреса производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата, с указанием этапа производства:**

<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	Патеон Фармасьютикалс Инк., США / Patheon Pharmaceuticals Inc., USA
2110, East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237	
<i>Первичная упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды / Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands
Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem	

**Первый заместитель Министра**

  
(подпись)  
М.П.

**И.Н. Каграманян**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Исентресс®**

таблетки жевательные, 25 мг, 100 мг

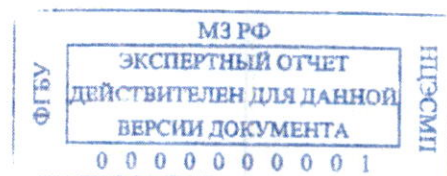
Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «      » **300517** 20      г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ</b></p> <p>В сухом месте при температуре не выше 30 °С в плотно закрытой оригинальной упаковке с влагопоглощающим агентом.</p> <p>Хранить в недоступном для детей месте.</p>	<p><b>УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ</b></p> <p>При температуре не выше 30 °С в плотно закрытой оригинальной упаковке с влагопоглощающим агентом для защиты от влаги.</p> <p>Хранить в недоступном для детей месте.</p>

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



102001

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Исентресс®**

таблетки жевательные, 25 мг, 100 мг

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «    » 02 07 19 20   г.

Старая редакция		Новая редакция	
<b>ПРЕТЕНЗИИ</b>	<b>ПОТРЕБИТЕЛЕЙ</b>	<b>ПРЕТЕНЗИИ</b>	<b>ПОТРЕБИТЕЛЕЙ</b>
<b>НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ</b>		<b>НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ</b>	
ООО «МСД Фармасьютикалс»		ООО «МСД Фармасьютикалс»	
ул. Павловская, д. 7, стр. 1		ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1	
г. Москва, Россия, 115093		г. Москва, Россия, 119021	
тел.: (495) 916-71-00		тел.: (495) 916-71-00	
факс: (495) 916-70-94		факс: (495) 916-70-94	

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



О.Т. Птушко

# ИСЕНТРЕСС® (ISENTRESS)

## инструкция по применению

Описание лекарственного препарата ИСЕНТРЕСС® (ISENTRESS)

### Владелец регистрационного удостоверения:

MERCK SHARP & DOHME, B.V. (Нидерланды)

### Произведено:

PATHEON PHARMACEUTICALS (США)

### Выпускающий контроль качества:

MERCK SHARP & DOHME (Нидерланды)

### Представительство:

МСД Фармасьютикалс ООО (Россия)

Код АТХ: J05AX08 (Raltegravir)

Активное вещество: ралтегравир (raltegravir)

Рес. INN зарегистрированное ВОЗ

### Лекарственные формы



ИСЕНТРЕСС®

Таблетки жевательные

рег. №: ЛП-002927 от 24.03.15 - Действующее

### Форма выпуска, состав и упаковка

**Таблетки жевательные** светло-желтого цвета с вкраплениями белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями, с гравировкой логотипа компании Merck на одной стороне и "473" на другой стороне.

	<b>1 таб.</b>
ралтегравир калия	27.16 мг,
что соответствует содержанию ралтегравира	25 мг

*Вспомогательные вещества:* гипролоза - 2.362 мг, Опадрай бесцветный YS-1-19025-A<sup>1</sup> - 1.771 мг, Surelease® E-7-19040<sup>2</sup> - 2.657 мг, сукралоза - 2.334 мг, натрия сахаринат - 6.999 мг, натрия цитрата дигидрат - 1.167 мг, маннитол - 153.84 мг, краситель железа оксид желтый - 1.167 мг, аммония глицирризинат (Magnasweet® 135<sup>3</sup>) - 2.334 мг, ароматизатор банановый натуральный WONF Duragome® 501392 TD0991 - 4.667 мг, ароматизатор апельсиновый натуральный и искусственный 501331 TP0551 - 6.999 мг, ароматизатор маскирующий натуральный и искусственный 501482 TP0424<sup>4</sup> - 4.667 мг, кросповидон - 11.67 мг, магния стеарат - 1.167 мг, натрия стеарилфумарат - 2.334 мг.

60 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

**Таблетки жевательные** светло-оранжевого цвета с вкраплениями белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой логотипа компании Merck и "477", разделенных риской, на одной стороне и с риской на другой стороне.

	<b>1 таб.</b>
ралтегравир калия	108.6 мг,
что соответствует содержанию ралтегравира	100 мг

*Вспомогательные вещества:* гипролоза - 9.448 мг, Опадрай бесцветный YS-1-19025-A<sup>1</sup> - 7.085 мг, Surelease<sup>®</sup> E-7-19040<sup>2</sup> - 10.63 мг, сукралоза - 4.667 мг, натрия сахаринат - 14 мг, натрия цитрата дигидрат - 2.333 мг, маннитол - 239.6 мг, краситель железа оксид красный - 0.28 мг, краситель железа оксид желтый - 2.333 мг, аммония глицирризинат (Magnasweet<sup>®</sup> 135<sup>3</sup>) - 4.667 мг, ароматизатор банановый натуральный WONF Durarome<sup>®</sup> 501392 TD0991 - 9.334 мг, ароматизатор апельсиновый натуральный и искусственный 501331 TP0551 - 14 мг, ароматизатор маскирующий натуральный и искусственный 501482 TP0424<sup>4</sup> - 9.334 мг, кросповидон - 23.34 мг, магния стеарат - 2.334 мг, натрия стеарилфумарат - 4.667 мг.

60 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

<sup>1</sup> - Опадрай бесцветный YS-1-19025-A состоит из гипромеллозы 2910/6сР и макрогола;

<sup>2</sup> - Surelease<sup>®</sup> E-7-19040 состоит из 25% водной суспензии этилцеллюлозы в воде очищенной, этилцеллюлозы 20сР, аммония гидроксида, триглицеридов среднецепочных и олеиновой кислоты;

<sup>3</sup> - Magnasweet<sup>®</sup> 135 состоит из экстракта солодки, сорбитола и фруктозы;

<sup>4</sup> - содержит аспартам.

**Клинико-фармакологическая группа:** Противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ

**Фармако-терапевтическая группа:** Противовирусное [ВИЧ] средство

### **Фармакологическое действие**

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

### *Микробиология*

При плазменной концентрации  $31 \pm 20$  нмоль/л ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95% (95% ингибирующая концентрация, ИК<sub>95</sub>) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом H9IIIВ ВИЧ-1 по сравнению с контрольной вирус-инфицированной культурой клеток. ИК<sub>95</sub> достигалась в концентрациях от 6 до 50 нмоль/л в культурах человеческих митоген-активированных мононуклеаров периферической крови, инфицированных различными первичными клиническими штаммами ВИЧ-1, включая штаммы 5 не-В подтипов ВИЧ-1, а также штаммы, резистентные к ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы ВИЧ.

При анализе одного цикла инфекции ралтегравир подавлял инфицирование, вызванное 23 штаммами ВИЧ, представляющими 5 не-В подтипов и 5 циркулирующих рекомбинантных форм, с ИК<sub>50</sub> - 5-12 нмоль/л. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 при тестировании на клетках линии СЕМх174 (ИК<sub>95</sub> = 6 нмоль/л). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом H9IIIВ вируса ВИЧ-1, ралтегравира и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, ставудин, абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин), нуклеозидных 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 *in vitro* или у пациентов, принимавших ралтегравир), в основном включают замены в положениях 155 (N155 замена на H), 148 (Q148 замена на H, K или R) или 143 (Y143 замена на C, H или R), в сочетании с одной или более дополнительными мутациями (например, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R).

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

Мутации, ассоциированные с развитием резистентности к ралтегравиру, также могут приводить к формированию резистентности к другому ингибитору переноса цепи интегразой элвитегравиру. При замене в положении 143 чувствительность к ралтегравиру снижается в большей степени, чем чувствительность к элвитегравиру, тогда как мутации в E92Q вызывают 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 ЭКГ*

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием 1600 мг ралтегравира не оказывал влияния на продолжительность интервала QTc несмотря на то, что  $C_{\max}$  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. Значения AUC и  $C_{\max}$  ралтегравира увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 до 1600 мг. Значения  $C_{12ч}$  ралтегравира возрастают пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 мг до 800 мг и возрастают в несколько меньшей степени - в диапазоне доз от 100 мг до 1600 мг.

При режиме приема препарата 2 раза/сут 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/сут значение среднего геометрического для  $AUC_{0-12ч}$  составляло 14.3 мкмоль/л х ч, значение  $C_{12ч}$  - 142 нмоль/л.

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

##### *Распределение*

Примерно 83% ралтегравира связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль/л. Ралтегравир легко преодолевал плацентарный барьер в экспериментальных исследованиях на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер в заметной степени.

В двух клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВИЧ-1, которые принимали ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза/сут, ралтегравир быстро определялся в спинномозговой жидкости. В первом исследовании средняя концентрация ралтегравира в спинномозговой жидкости составила 5.8% (в диапазоне от 1 до 53.5%) от соответствующей концентрации в плазме крови, а во втором исследовании - 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 к изоформе фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ), полученной путем экспрессии комплементарной ДНК, показали, что УДФ-ГТ1A1 является основным ферментом, участвующим в образовании ралтегравир-глюкуронида. Эти данные показали, что основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1A1.  $T_{1/2}$  ралтегравира в конечной фазе составляет около 9 ч, большая часть AUC соответствует более короткой  $\alpha$ -фазе кажущегося  $T_{1/2}$  ралтегравира (составляет примерно 1 ч). 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 с участием пациентов в возрасте 18 лет и старше не было обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегравира от возраста пациентов, поэтому коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

#### *Подростки и дети*

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 подростков и детей старше 2 лет для лечения ВИЧ-1 инфекции рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегравира сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, принимавших Исентресс<sup>®</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 400 мг 2 раза/сут.

Фармакокинетика ралтегравира в лекарственной форме таблетки жевательные 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 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 сложном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Поскольку эффективность диализа ралтегравира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

#### *Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1*

Доказательства или какие-либо данные, свидетельствующие, что наличие полиморфизма у фермента УДФ-ГТ1А1 может оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры ралтегравира, не были получены. По данным сравнительного исследования с участием 30 взрослых здоровых добровольцев с генетически-детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 и 27 взрослых здоровых добровольцев с неизменным генотипом УДФ-ГТ1А1 отношение средних геометрических AUC ралтегравира составило 1.41 (90% доверительный интервал составил 0.96; 2.09).

## Показания

— лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у детей в возрасте 2-11 лет, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

Коды МКБ-10

## Режим дозирования

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

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

Т.к. лекарственные формы ралтегравира не являются биоэквивалентными, то таблетки жевательные не следует заменять таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, по 400 мг. Исследований препарата Исентресс® в форме таблеток жевательных у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 12 до 18 лет и взрослых не проводилось.

Максимальная суточная доза таблеток жевательных составляет 300 мг 2 раза/сут.

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

Рекомендуемые дозы препарата Исентресс® в лекарственной форме таблетки жевательные для лечения ВИЧ-1 инфекции у **детей в возрасте 2-11 лет** 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 2-11 лет.

Масса тела, кг	Доза	Количество таблеток жевательных
от 7 до < 10	50 мг 2 раза/сут	0.5 × 100 мг <sup>1</sup> 2 раза/сут
от 10 до < 14	75 мг 2 раза/сут	3 × 25 мг 2 раза/сут
от 14 до < 20	100 мг 2 раза/сут	1 × 100 мг 2 раза/сут
от 20 до < 28	150 мг 2 раза/сут	1.5 × 100 мг <sup>1</sup> 2 раза/сут
от 28 до < 40	200 мг 2 раза/сут	2 × 100 мг 2 раза/сут
не менее 40	300 мг 2 раза/сут	3 × 100 мг 2 раза/сут

\*рекомендации доз по массе тела основаны ориентировочно на приеме 6 мг/кг/доза 2 раза/сут.

<sup>1</sup>таблетки жевательные по 100 мг - могут быть разделены на две половины. Тем не менее, следует по возможности избегать деления таблеток на две половины.

Необходимо строго соблюдать график 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** следует использовать препарат Исентресс® таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность применения ралтегравира у пациентов с **нарушением функции печени тяжелой степени** не установлены. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Исентресс® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы "Фармакологическое действие", "Фармакокинетика", "Особые указания"). При появлении у таких пациентов признаков ухудшения заболевания печени следует рассмотреть вопрос о прерывании или прекращении лечения.

## Побочное действие

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

В объединенном анализе результатов клинических исследований антиретровирусной терапии у взрослых пациентов, ранее получавших АРВТ, частота отмены терапии по причине нежелательных реакций составила 3.9% в группе пациентов, принимавших препарат Исентресс® и оптимизированную дополнительную терапию (ОДТ), и 4.6% в группе пациентов, принимавших плацебо и ОДТ. Частота отмены терапии по причине нежелательных реакций у взрослых пациентов, ранее не получавших АРВТ, составила 5.0% в группе пациентов, принимавших препарат Исентресс® одновременно с эмтрицитабином и тенофовиром, и 10.0% в группе пациентов, принимавших одновременно эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир.

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 ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* 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.

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* нечасто - анемия, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения<sup>1</sup>.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности.

*Со стороны обмена веществ:* часто - снижение аппетита; нечастые - кахексия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия, нарушение жирового обмена.

*Нарушения психики:* часто - необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары, нарушение поведения<sup>2</sup>, 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<sup>1</sup>, суицидальное поведение<sup>1</sup> (особенно у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе).

*Со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль, психомоторная гиперреактивность<sup>2</sup>, нечасто - амнезия, синдром запястного канала, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая невропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор, снижение качества сна.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - снижение остроты зрения.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто - вертиго; нечастые - шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ощущение сердцебиения, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, приливы крови к коже лица с ощущением жара, артериальная гипертензия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* 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 эпигастриальной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, ректальные кровотечения.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - гепатит, стеатоз печени, алкогольный гепатит, печеночная недостаточность<sup>1</sup>.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь; нечасто - акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, липоатрофия лица, гипергидроз, липоатрофия, приобретенная липодистрофия, липогипертрофия, ночная потливость, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, синдром Стивенса-Джонсона<sup>1</sup>, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)<sup>1</sup>.

*Со стороны костно-мышечной системы:* нечасто - артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия, рабдомиолиз<sup>1</sup>.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - почечная недостаточность, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, нарушение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы.

*Общие расстройства:* 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 АЛТ, АСТ, липазы и амилазы поджелудочной железы, повышение концентрации триглицеридов и количества атипичных лимфоцитов; нечасто - снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение активности в плазме ЩФ, КФК, снижение концентрации альбумина; повышение концентрации билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в т.ч. определяемой натощак), азота мочевины, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП; повышение значения МНО; 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:* нечасто - непреднамеренная передозировка.

<sup>1</sup>Нежелательные явления, не связанные с применением препарата Исентресс<sup>®</sup>, которые наблюдались в пострегистрационном периоде и не наблюдались в ходе клинических исследований.

<sup>2</sup>У одного пациента детского возраста наблюдались связанные с приемом препарата нежелательные реакции: психомоторная гиперреактивность 3 степени и нарушение поведения; также у данного пациента наблюдалась бессонница.

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

У пациентов, принимавших препарат Исентресс<sup>®</sup>, наблюдалось повышение активности КФК 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<sup>®</sup> одновременно с дарунавиром, чем при применении данных препаратов по отдельности. Тем не менее, частота развития кожной сыпи, связанной с приемом препаратов, была сопоставима в этих 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 активности АЛТ и АСТ иногда была выше в группах с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С.

### *Дети*

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

### **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата;
- детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг;
- беременность;
- период лактации;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- фенилкетонурия.

### *С осторожностью:*

- миопатия и рабдомиолиз (в т.ч. в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин);
- одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний;
- 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.

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Контролируемых исследований препарата Исентресс® у беременных не проводилось, поэтому Исентресс® противопоказан к применению во время беременности.

Отсутствуют данные о поступлении ралтегравира в грудное молоко человека. Однако обнаружено поступление ралтегравира в молоко у лактирующих крыс: при введении препарата в суточной дозе 600 мг/кг концентрация ралтегравира в молоке превышала плазменную концентрацию примерно в 3 раза.

Грудное вскармливание не рекомендуется ВИЧ-инфицированным матерям во избежание постнатальной передачи ВИЧ детям. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

### **Применение при нарушениях функции печени**

*С осторожностью:* печеночная недостаточность тяжелой степени

### **Применение у детей**

Возможно применение у детей старше 2 лет и с массой тела выше 7 кг по показаниям.

### **Особые указания**

Пациентов следует информировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Во время лечения препаратом Исентресс® пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры безопасности. Также пациенты должны быть проинформированы о том, что у них все еще могут развиваться инфекции или другие состояния, распространенные среди ВИЧ-инфицированных пациентов (оппортунистические инфекции). Во время терапии препаратом Исентресс® очень важно оставаться под наблюдением врача.

Ралтегравир имеет относительно низкий генетический барьер к развитию резистентности, поэтому для повышения эффективности лечения и снижения риска развития резистентности к 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 так называемый синдром восстановления иммунитета, т.е. воспалительная реакция на бессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции (в т.ч. цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, диссеминированные или очаговые микобактериальные инфекции). 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. Развитие таких нарушений может наблюдаться через много месяцев после начала лечения.

#### *Остеонекроз*

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

#### *Тяжелые реакции со стороны кожи и реакции гиперчувствительности*

Получены данные о тяжелых (потенциально жизнеугрожающих) и фатальных нежелательных реакциях со стороны кожи у пациентов, принимавших препарат Исентресс® в составе комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, ассоциирующимися с этими нежелательными реакциями, такими как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Также сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые проявлялись в виде сыпи генерализованного характера, и иногда органной дисфункции, включая печеночную недостаточность. Следует немедленно прекратить применение препарата Исентресс® и других препаратов, предположительно способных вызвать такие реакции, если появились признаки или симптомы тяжелых реакций со стороны кожи или реакции гиперчувствительности (включая тяжелую кожную сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее недомогание, слабость, боли в мышцах или суставах, появление волдырей на коже, повреждение в ротовой полости, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек, но не ограничиваясь только ими). В этих случаях необходимо мониторировать клинический статус, включая активность печеночных аминотрансфераз, и начать соответствующую терапию. Несвоевременное прекращение терапии препаратом Исентресс® или другими лекарственными средствами, ассоциирующимися с этими нежелательными реакциями, после появления тяжелой сыпи может привести к жизнеугрожающим реакциям.

#### *Миопатия и рабдомиолиз*

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

#### *Нарушение функции печени*

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

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

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

### *Кожная сыпь*

У пациентов, ранее получавших АРВТ, при применении препарата Исентресс® одновременно с дарунавиром кожная сыпь наблюдается чаще, чем у пациентов, применяющих препараты по отдельности (см. раздел "Побочное действие").

### *Депрессия*

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

### *Одновременное применение с другими лекарственными средствами*

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

**Антациды.** Одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний, приводит к снижению концентрации ралтегавира в плазме крови.

Одновременное применение препарата Исентресс® с антацидами, содержащими алюминий или магний, не рекомендуется (см. раздел "Лекарственное взаимодействие").

### *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 препарат Исентресс®.

### *Фенилкетонурия*

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.

### *Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

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

## **Передозировка**

Специфических симптомов передозировки препарата Исентресс® не выявлено. Ралтегавир хорошо переносился здоровыми добровольцами в режиме 1600 мг 1 раз/сут и 800 мг 2 раза/сут, без каких-либо проявлений токсичности. Однократный прием дозы 1800 мг/сут в исследованиях II/III фазы не оказывал токсического воздействия. На основании имеющихся данных можно заключить, что ралтегавир хорошо переносится в дозах до 800 мг 2 раза/сут, а также при приеме с препаратами, увеличивающими его экспозицию на 50-70% (например, тенофовиром и атазанавиром). Ралтегавир имеет широкий терапевтический диапазон, поэтому потенциал токсического действия в результате передозировки ограничен.

**Лечение:** в случае передозировки необходимо следовать стандартным рекомендациям, таким, как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, наблюдение за показателями жизнедеятельности, включая ЭКГ, назначение симптоматической терапии. Данных об эффективности диализа при передозировке препаратом Исентресс® нет.

## **Лекарственное взаимодействие**

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

Как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, ралтегравир выводится в основном посредством метаболизма (глюкуронирования) по УДФ-ГТ1А1-опосредованному пути. Хотя исследования *in vitro* показали, что ралтегравир не является ингибитором УДФ-ГТ1А1 и 2В7, в одном клиническом исследовании были выявлены некоторые признаки ингибирования УДФ-ГТ1А1 *in vivo* на основе наблюдаемого влияния на глюкуронирование билирубина. Тем не менее маловероятно, что данный эффект приводит к клинически значимому лекарственному взаимодействию.

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

#### *Влияние ралтегравира на фармакокинетику других лекарственных средств*

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ралтегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику этравирина, маравирока, тенофовира, 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 сильными 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 сильных индукторов изоферментов, метаболизирующих лекарственные средства, такие как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее сильные индукторы (например, эфавиренз, невирапин, этравирин, рифабутин, ГКС, 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, тенофовир может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови, однако механизм этого влияния неизвестен.

Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовир, в целом идентичен профилю 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. Т.к. 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.

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 гистаминовых H<sub>2</sub>-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 гистаминовых H<sub>2</sub>-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
<b>Антиретровирусные лекарственные средства</b>		
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	ралтегравир AUC↑ 41% ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↑ 77% ралтегавир C <sub>max</sub> ↑ 24% (ингибирование УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	ралтегравир AUC↓ 24% ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 55% ралтегавир C <sub>max</sub> ↓ 18% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз/сут)	ралтегравир AUC↓ 36% ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 21% ралтегавир C <sub>max</sub> ↓ 36% (индукция УДФ-ГТ1А1)	Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.
этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	ралтегравир AUC↓ 10% ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↓ 34% ралтегавир C <sub>max</sub> ↓ 11% (индукция УДФ-ГТ1А1) этравирин AUC↑ 10% этравирин C <sub>12ч</sub> ↑ 17% этравирин C <sub>max</sub> ↑ 4%	Коррекция доз препарата Исентресс® или этравирина не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
тенофовир (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	ралтегравир AUC↑ 49% ралтегравир C <sub>12ч</sub> ↑ 3% ралтегавир C <sub>max</sub> ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) тенофовир AUC ↓ 10% тенофовир C <sub>12ч</sub> ↓ 13%	Коррекция доз препарата Исентресс® или тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.

	тенофовир $C_{\max}$ ↓ 23%	
<b>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</b>		
маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	ралтегравир AUC ↓ 37% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 28% ралтегавир $C_{\max}$ ↓ 33% (механизм взаимодействия неизвестен) маравирок AUC ↓ 14% маравирок $C_{12ч}$ ↓ 10% маравирок $C_{\max}$ ↓ 21%	Коррекции доз препарата Исентресс® или маравирока не требуется.
<b>Лекарственные средства против вируса гепатита С</b>		
<i>Ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С</i>		
боцепревир (ралтегравир 400 мг 1 раз/сут)	ралтегравир AUC ↑ 4% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 25% ралтегавир $C_{\max}$ ↑ 11% (механизм взаимодействия неизвестен)	Коррекция доз препарата Исентресс® или боцепревира не требуется.
<b>Противомикробные препараты</b>		
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз/сут)	ралтегравир AUC ↓ 40% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 61% ралтегавир $C_{\max}$ ↓ 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.
<b>Седативные препараты</b>		
мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	мидазолам AUC ↓ 8% мидозолам $C_{\max}$ ↑ 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.
<b>Антациды</b>		
Антациды, содержащие алюминий или магний (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	Одновременно с ралтегравиром ралтегравир AUC ↓ 49% ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 63% ралтегавир $C_{\max}$ ↓ 44% За 2 ч до приема ралтегравира ралтегравир AUC ↓	Антациды, содержащие алюминий или магний, снижают концентрацию ралтегравира в плазме крови. Одновременное применение препарата Исентресс® и антацидов, содержащих алюминий или магний, не рекомендовано.

	<p>51% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↓56% ралтегавир <math>C_{max}</math> ↓51% Через 2 ч после приема ралтегавира ралтегравир AUC ↓30% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↓57% ралтегавир <math>C_{max}</math> ↓22% За 6 ч до приема ралтегавира ралтегравир AUC ↓13% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↓50% ралтегавир <math>C_{max}</math> ↓10% Через 6 ч после приема ралтегавира ралтегравир AUC ↓11% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↓49% ралтегавир <math>C_{max}</math> ↓10% (хелатирование катионами металлов)</p>	
<p>Антациды, содержащие кальция карбонат (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)</p>	<p>ралтегравир AUC ↓55% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↓32% ралтегавир <math>C_{max}</math> ↓52% (хелатирование катионами металлов)</p>	<p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.</p>
<p><b>Блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонного насоса</b></p>		
<p>омепразол (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)</p>	<p>ралтегравир AUC ↑37% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↑24% ралтегравир <math>C_{max}</math> ↑51% (увеличение растворимости)</p>	<p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.</p>
<p>фамотидин (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)</p>	<p>ралтегравир AUC ↑44% ралтегравир <math>C_{12ч}</math> ↑6% ралтегравир <math>C_{max}</math> ↑60% (увеличение растворимости)</p>	<p>Коррекция дозы препарата Исентресс® не требуется.</p>
<p><b>Гормональные контрацептивы</b></p>		
<p>этинилэстрадиол норэлгестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)</p>	<p>этинилэстрадиол AUC ↓2% этинилэстрадиол <math>C_{max}</math> ↑6% норэлгестромин AUC ↑14% норэлгестромин <math>C_{max}</math> ↑29%</p>	<p>Коррекция доз препарата Исентресс® или гормональных контрацептивов (эстроген-и/или прогестагенсодержащих) не требуется.</p>

Опиоидные анальгетики		
метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза/сут)	метадон AUC ↔ метадон C <sub>max</sub> ↔	Коррекция доз препарата Исентресс® или метадона не требуется.

**Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C в плотно закрытой оригинальной упаковке с влагопоглощающим агентом. Срок годности - 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.