**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению препарата

**ИСЕНТРЕСС**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР-007737/08

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ИСЕНТРЕСС

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ***ралтегравир***

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**СОСТАВ:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

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

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая; лактозы моногидрат, кальция гидрофосфат, гипромеллоза 2208, полоксамер 407, натрия стеарилфумарат, магния стеарат.

*Пленочное покрытие:* краситель опадрай II серый (85F97553).

*Пленочная оболочка*: поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид черный.

**ОПИСАНИЕ**

Таблетки 400 мг:

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

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противовирусное (ВИЧ) средство

**КОД АТХ:** J05AX08

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### *Фармакодинамика*

Ралтегравир ингибирует каталитическую активность ВИЧ интегразы - фермента, участвующего в репликации вируса. Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение 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, вследствие чего происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вирусной инфекции в организме. Ингибируюшая способность ралтегравира в отношении фосфотрансферазы человека, включая ДНК-полимеразы $\alpha$, $\beta$ и $\gamma$, выражена незначительно.

### *Микробиология*

При значениях плазменной концентрации 31 ± 20 нмоль ралтегравир обеспечивал подавление репликации вируса на 95% ($ПК_{95}$) в клеточных культурах человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных адаптированным к культурам клеток вариантом H9IIIB ВИЧ-1, по сравнению с контрольной вирус-инфицированной культурой клеток. В концентрациях от 6 до 50 нмоль препарат демонстрировал $ПК_{95}$ в культурах человеческих митоген-активированных мононуклеаров периферической крови, инфицированных различными первичными клиническими штаммами ВИЧ-1, включая штаммы, резистентные к ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы, а также к 5 штаммам не В клайда/субтипа ВИЧ-1. Ралтегравир также подавлял репликацию штаммов ВИЧ-2 в Т-лимфоцитах ($ПК_{95}$ = 6 нмоль). При одновременном введении в культуру человеческих Т-лимфоцитов, инфицированных вариантом H9IIIB вируса ВИЧ-1, отмечена дополнительная активность ралтегравира (за счет усиления действия друг друга, синергизм) с другими антиретровирусными препаратами, в том числе, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, ставудин, абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин и делавирдин), ингибиторами протеазы (индинавир, саквинавир, ритонавир, ампренавир, лопинавир, нелфинавир и атазанавир) и ингибитором фузии (слияния) энфувиртидом.

***Резистентность к препарату***

Мутации интегразы ВИЧ-1, способствующие появлению резистентных к ралтегравиру штаммов вируса (одинаковые in vitro и у пациентов, получавших ралтегравир), включают замену аминокислот либо Y 143 (на C, H или R), либо Q148 (на H, K или R) плюс наличие еще одной или более дополнительных мутаций (L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S или V151I). 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.

***Влияние на электрофизиологическую активность сердца или на показатели электрокардиограммы***

По данным рандомизированного плацебо- контролируемого исследования однократный прием 1600 мг ралтегравира здоровыми добровольцами не оказывал какого-либо влияния на продолжительность интервала QTc по сравнению с плацебо. При этом максимальные плазменные концентрации препарата в 4 раза превышали концентрации после приема рекомендуемой терапевтической дозы 400 мг.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА**

***Всасывание***

Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натощак, максимальная концентрация ($C_{max}$) в плазме крови определяется примерно через 3 часа. Площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) и значение $C_{max}$ увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 до 1600 мг. При режиме введения 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. В режиме монотерапии по 400 мг 2 раза в сутки параметры экспозиции ралтегравира составляют: значение среднего геометрического для $AUC_{0\text{-}12час}$ - 14.3 мкмоль, значение $C_{12час}$ -142 нмоль.
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.
Ралтегравир легко преодолевал плацентарный
барьер в экспериментальных исследованиях на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер.

***Метаболизм и выведение***

Основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазой (УДФ-ГТ)1А1. После приема внутрь ралтегравира примерно 51% и 32% от общей дозы выводится через кишечник и почки, соответственно. В кале обнаруживается только ралтегравир в виде глюкуронида, секретируемого в желчь. В моче определяется ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид в пропорциях, составляющих примерно 9 и 23% от введенной дозы, в то время как в плазме крови 70% составляет ралтегравир, а 30% ралтегравир-глюкуронид.

***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

**Пол**

Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.
Пожилые пациенты
Не обнаружено зависимости фармакокинетических параметров ралтегравира от возраста пациентов, поэтому коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

**Дети**

Фармакокинетические параметры *ралтегравира* у детей не изучались.

**Пациенты из разных расово-этнических групп**

Расово-этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на

фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекции дозы не требуется.

**Пациенты с различным индексом массы тела (ИМТ)**

ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегравира. Коррекции дозы препарата в зависимости от ИМТ пациента не требуется.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Ралтегравир метаболизируется преимущественно печенью и выводится через кишечник в виде глюкуронида. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами не выявили. Таким образом, коррекции дозы препарата при умеренной печеночной недостаточности не требуется. Влияние тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры ралтегравира не изучалось.

**Пациенты с почечной недостаточностью**

На почечный клиренс приходится незначительная доля в элиминации ралтегравира из организма. Фармакокинетика препарата была изучена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также в сложном фармакокинетическом анализе. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не требуется. Поскольку эффективность диализа препарата ИСЕНТРЕСС неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.

**Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1**

Доказательства или какие-либо данные свидетельствующие, что наличие полиморфизма фермента УДФ-ГТ1А1 может оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры ралтегравира не были получены. По данным сравнительного исследования 30 лиц с генетически- детерминированной сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 коэффициент соотношения средних геометрических AUC ралтегравира у этих лиц и AUC у лиц, с полноценным ферментом составил 1.41 (0.96, 2.09; 90% доверительный интервал).

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых пациентов, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности препарата ИСЕНТРЕСС был определен по обобщенным результатам двух клинических исследований III фазы у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРТ) и одного исследования III фазы у пациентов, ранее не получавших АРТ.

### *Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших АРТ*

Перечисленные ниже побочные реакции выявлены в ходе клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность комбинации ИСЕНТРЕСС (400 мг х 2 раза в день) и оптимизированной базовой терапии (ОБТ) и плацебо и оптимизированной базовой терапии у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Средняя продолжительность терапии в исследованиях составила 48 недель для пациентов, получавших ИСЕНТРЕСС и 38 недель для группы плацебо. Связанные с лечением препаратом ИСЕНТРЕСС, либо плацебо, и оптимизированной базовой терапией с частотой > 2 % наблюдались следующие нежелательные явления тяжелой или умеренной степени выраженности (ИСЕНТРЕСС/плацебо): диарея (1.5/2.1), головная боль (2.2/0.4).

В группе лечения препаратом ИСЕНТРЕСС с ОБТ из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 3,9% участников против 4,6% в группе плацебо и ОБТ.

### *Профиль безопасности у пациентов, ранее не получавших АРТ*

Перечисленные ниже побочные реакции выявлены в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, с участием пациентов, ранее не получавших АРТ. В исследовании сравнивали эффективность и безопасность комбинации ИСЕНТРЕСС с фиксированными дозами эмтрицитабина и тенофовира и комбинации эфавиренза с теми же препаратами в фиксированных дозах. В целом, частота нежелательных явлений, включая связанные с лечением, была ниже в группе лечения препаратом ИСЕНТРЕСС, где из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 3,6% участников против

6,7% в группе лечения эфавирензом. Связанные с лечением препаратом ИСЕНТРЕСС, либо эфавирензом, с их комбинацией с эмтрицитабином и тенофовиром с частотой > 2 % наблюдались следующие нежелательные явления тяжелой или умереннойстепени выраженности (ИСЕНТРЕСС/эфавиренз): диарея (1,1/2,8), тошнота (2,8/3,5), утомляемость (1,8/2,8), головокружение (1,4/6,4) головная боль (3,9/4,6), бессонница (3,6/3,2), сыпь (0,0/2,8), макулопапулярная сыпь (0,0/2,5)

Ниже представлены сводные для обеих групп пациентов данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся во всех клинических исследованиях, с различной степенью вероятности связанные с препаратом ИСЕНТРЕСС или его комбинацией с АРТ. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией ВОЗ по частоте: «часто» (> 1/100 и < 1/10) и «нечасто» (> 1/1000 и < 1/100).

Со стороны сердца

*Нечасто:* желудочковая экстр асистолия, учащенное сердцебиение, синусовая брадикардия.

Со стороны сосудов

*Нечасто: «приливы» с ощущением жара, артериальная гипертензия.*

Со стороны системы крови и кроветворных органов

*Нечасто* анемия*, болезненность лимфоузлов, нейтропения, железодефицитная анемия, лимфаденопатия.

Со стороны органа зрения

*Нечасто:* снижение остроты зрения.

Со стороны органа слуха, лабиринтные нарушения

*Часто:* центральное головокружение; *Нечасто:* звон в ушах.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Нечасто:* дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта *Часто:* чувство распирания в животе, диарея, боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота. *Нечасто:* гастрит*, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, ощущение дискомфорта ,в эпигастральной области, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, диспепсия, эрозивный дуоденит, метеоризм, гастро-эзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, кровотечение из заднего прохода.

Со стороны гепатобилиарной системы *Нечасто:* гепатит*, стеатоз печени.

Со стороны иммунной системы

*Нечасто:* синдром восстановления иммунитета*, реакции гиперчувствительности.

Инфекции и инвазии

*Нечасто:* генитальный герпес*, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, опоясывающий лишай, грипп, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей.

Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненые (включая кисты и полипы)

*Нечасто*: папилломатоз кожи.

Со стороны обмена веществ

*Нечасто:* анорексия, кахексия, снижение аппетита, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.

*Нечасто:* артрит, боль в области шеи, артралгия, мышечно-скелетная боль, боль в спине, боль в боку, остеопения, боль в конечностях, тендинит.

Со стороны нервной системы *Часто:* головокружение, головная боль. *Нечасто:* амнезия, туннельный синдром, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперсомния, летаргия, мигрень, сонливость, расстройство памяти, периферическая невропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор.

Психические расстройства *Часто:* необычные сновидения, бессонница. *Нечасто:* психические расстройства*, суицидальные попытки*, спутанность сознания, чувство тревоги, подавленность настроения, изменения настроения, бессонница середины ночи, депрессия, глубокая депрессия, ночные кошмары, панические атаки, нарушения сна.

Со стороны почек и мочевыводящей системы *Нечасто:* почечная недостаточность* нефролитиаз, нефрит, никтурия, киста почки, ухудшение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы

*Нечасто:* эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы.

Со стороны кожи и подкожных тканей *Часто:* сыпь*,**

*Нечасто:* акне, аллопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, липогипертрофия, приобретенная липодистрофия, гипергидроз, эритема, ночные поты, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, пруриго, другие поражения кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Часто:* слабость, астения, лихорадка. *Нечасто:* дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, периферические отеки, боль.

Лабораторные и инструментальные данные *Часто:* повышение концентрации в плазме аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, триглицеридов и липазы, повышение количества атипичных лимфоцитов.

*Нечасто:* снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы;

повышение концентрации в плазме щелочной фосфатазы, альбумина, амилазы, билирубина, глюкозы (в том числе, определяемой натощак), холестерина, креатинина, азота мочевины, креатинфосфокиназы, ЛПВП, ЛПНП; снижение концентрации в плазме ЛПНП; тромбоцитопения; лейкопения; определение эритроцитов и глюкозы в моче; увеличение окружности живота; увеличение массы тела.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

*Нечасто:* непреднамеренная передозировка.

*: Отмечалось, по крайней мере, одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) по данному побочному эффекту.

** В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРТ, сыпь, вне зависимости от этиологии, чаще наблюдалась при использовании комбинации ИСЕНТРЕСС+дарунавир, чем при использовании данных препаратов по отдельности. Связанная с приемом препарата сыпь отмечалась в указанных группах со схожей частотой. Сыпь, наблюдавшаяся в клинических исследованиях, характеризовалась умеренной или средней выраженностью и не являлась причиной выхода пациентов из исследований.

В ходе клинических исследований в обеих группах пациентов отмечались случаи злокачественных новообразований при использовании комбинации препарата ИСЕНТРЕСС с другими антиретровирусными средствами. Характеристика и частота их соответствовали таковым для пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Риск развития злокачественных новообразований был одинаков как для принимавших ИСЕНТРЕСС, так и в группах препаратов сравнения. В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИСЕНТРЕСС, наблюдались отклонения концентрации креатинкиназы II-IV степени. Отмечались случаи миопатии и рабдомиолиза, однако связь этих явлений с препаратом ИСЕНТРЕСС не установлена. Пациентам с миопатией или рабдомиолизом в анамнезе, а

также имеющим другие факторы риска (включая сопутствующую терапию), препарата следует назначать с осторожностью.

***Постмаркетинговые наблюдения***

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены депрессия (особенно на фоне исходно имеющихся психических расстройств) с суицидальным поведением и направленностью мышления, а также синдром Стивенса-Джонсона, однако их частота и причинная связь с приемом препарата ИСЕНТРЕСС установлены не были.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Специфических симптомов передозировки препарата ИСЕНТРЕСС не выявлено. Ралтегравир хорошо переносился здоровыми добровольцами в режиме 1600 мг 1 раз в сутки и 800 мг х 2 раза в сутки, без каких-либо проявлений токсичности.
В случае передозировки необходимо следовать стандартным рекомендациям, таким как: удаление невсосавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, наблюдение за показателями жизнедеятельности, включая ЭКГ, назначение симптоматической терапии. Данных об эффективности диализа при передозировке препаратом ИСЕНТРЕСС нет.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома Р450 и не ингибирует (ПК$_{50}$ > 100 мкмоль) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A in vitro. Кроме этого, ралтегравир не индуцирует in vitro CYP3A4. Исследование с мидазоламом продемонстрировало низкий потенциал влияния ралтегравира на фармакокинетические параметры лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 in vivo. Ралтегравир, также, не является ингибитором (ПК$_{5}$о > 50 мкмоль) УДФ-ГГ - УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТТ2В7 и р-гликопротеин-опосредованного транспорта. Следовательно, ИСЕНТРЕСС не оказывает влияния на фармакокинетические параметры препаратов, являющихся субстратами этих ферментов и р- гликопротеина (т.е., ингибиторов протеаз, метадона, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, опиоидных анальгетиков, статинов, противогрибковьк азолов, ингибиторов протонной помпы, пероральных контрацептивов и препаратов дня лечения эректильной дисфункции).

Влияние мощных, индукторов ферментов - таких как фенитоин, фенобарбитал, на УДФ-ГТ1А1, задействованного в метаболизме препарата, неизвестно. Другие менее мощные индукторы (эфавиренз, невирапин, рифабутин, глюкокортикостероиды, пиоглитазон, зверобой продырявленный) могут применяться одновременно с рекомендованными дозами препарата ИСЕНТРЕСС.

Одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС с мощными ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (т.е., атазанавир) сопровождается умеренным увеличением плазменной концентрации препарата ИСЕНТРЕСС. По данным клинических исследований комбинированная терапия двумя препаратами, в целом, хорошо переносилась пациентами, необходимости в коррекции дозы не потребовалось.

Одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС с препаратами, увеличивающими pH желудочного сока (омепразол) может увеличивать плазменную концентрацию ралтегравира ввиду его повышенной растворимости в щелочной среде. Результаты исследований доказали безопасность одновременного приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов Нг-гистаминовых рецепторов без изменения профиля эффективности и безопасности препарата ИСЕНТРЕСС и без необходимости коррекции его дозы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ 1А1, такими как рифампицин, ввиду снижения ими плазменной концентрации ралтегравира. Хотя эффект на эффективность ралтегравира не установлен, при необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и ИСЕНТРЕССОМ, доза ИСЕНТРЕССА должна быть увеличена в 2 раза.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентов нужно поставить в известность 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. Самые высокие показатели эффективности ИСЕНТРЕССА отмечались у пациентов с результатами генотипирования выше 0. Пациенты, у которых результаты генотипирования или фенотипирования равны нулю, имеют высокий риск развития **резистентности** к **ралтегравиру.** Для того, чтобы повысить эффективность лечения и снизить риск развития резистентности к препарату, ралтегравир необходимо назначать в комбинации хотя бы с одним активным противовирусным препаратом.

***Синдром восстановления иммунитета***

На начальных этапах комбинированной терапии антиретровирусными средствами у ВИЧ-инфицированных пациентов может развиться так называемый синдром восстановления иммунитета и как следствие, клинические проявления на оессимптомно текущие или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмонии, вызванная Pneumocystis jiroveci, туберкулез и др.). Это может способствовать ухудшению клинического состояния и усилению имеющихся симптомов. Обычно такая реакция может наблюдаться в первые недели или месяцы после начала терапии. В подобных случаях могут потребоваться дополнительные диагностические и лечебные мероприятия.

***Остеонекроз***

Описаны случаи развития остеонекроза, особенно при тяжелом течении ВИЧ инфекции и/или длительном приеме комбинированной противовирусной терапии. Пациентам, у которых появились такие симптомы как боль в суставах, скованность или ограничение подвижности, нужна срочная консультация специалиста.

***Применение препарата ИСЕНТРЕСС у пациентов, с сопутствующим инфицированием вирусами гепатита В и/или С.***

У пациентов с хроническим активным гепатитом В и/или гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию, повышен риск развития тяжелых и иногда фатальных побочных эффектов. По данным клинических исследований **III** фазы, включавших пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и/или С вне стадии обострения (N=114/699 или 16% , ранее получавших АРТ и N = 4234/563 или 7.56%- ранее не получавших АРТ) профиль безопасности препарата ИСЕНТРЕСС у пациентов с сопутствующим гепатитом в целом не отличался от профиля безопасности остальных участников, за исключением более частых отклонений лабораторных параметров аспартатаминотрансферазы / аланинаминотрансферазы. препаратом ИСЕНТРЕСС, нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

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

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30 ºС.
Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**
2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**
По рецепту врача.

**ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**
«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды.
Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем
(Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands).

**ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО КОМПАНИИ В РОССИИ:**
«Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.».
121059, Москва, Площадь Европы 2,
тел.: +7 (495) 941-82-75; факс: +7 (495) 941-82-76.