

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение ЛСР-007737/08

Дата регистрации «29» сентября 2008 г.

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the
Netherlands

ЛСР-007737/08-290908

Исентресс

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 300812 20 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>ФАРМАКОКИНЕТИКА <i>Всасывание</i> Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натошак, 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. 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 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</p>	<p>ФАРМАКОКИНЕТИКА <i>У взрослых пациентов</i> Всасывание Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натошак, 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. 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 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</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>препарата. В режиме монотерапии по 400 мг 2 раза в сутки параметры экспозиции ралтегавира составляют: значение среднего геометрического для $AUC_{0-12час}$ –14.3 мкмоль, значение $C_{12час}$ – 142 нмоль.</p>	<p>отсутствия или минимальной кумуляции препарата. В режиме монотерапии по 400 мг 2 раза в сутки параметры экспозиции ралтегавира составляют: значение среднего геометрического для $AUC_{0-12час}$ –14.3 мкмоль/л, значение $C_{12час}$ – 142 нмоль/л.</p>
<p>Абсолютная биодоступность ралтегавира не установлена. Ралтегавир можно принимать вне зависимости от режима приема пищи.</p>	<p>Абсолютная биодоступность ралтегавира не установлена. Ралтегавир можно принимать вне зависимости от режима приема пищи.</p>
<p><i>Распределение</i> Примерно 83% ралтегавира связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль.</p>	<p>Распределение Примерно 83% ралтегавира связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль/л.</p>
<p>Ралтегавир легко преодолевал плацентарный барьер в экспериментальных исследованиях на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер в заметной степени.</p>	<p>Ралтегавир легко преодолевал плацентарный барьер в экспериментальных исследованиях на крысах, но не проникал через гематоэнцефалический барьер в заметной степени.</p>
<p><i>Метаболизм и выведение</i> Основной путь метаболизма ралтегавира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазой (УДФ-ГТ)1A1. Кажущийся терминальный период полувыведения ралтегавира составляет около 9 час, при этом более короткая α-фаза полувыведения (~1 час) составляет большую часть AUC. После приема внутрь ралтегавира примерно 51% и 32% от общей дозы выводится через кишечник и почки, соответственно. В кале обнаруживается только ралтегавир в виде глюкуронида, секретлируемого в желчь. В моче определяется ралтегавир и ралтегавир-глюкуронид в пропорциях, составляющих примерно 9 и 23% от введенной дозы, в то время как в плазме крови 70% составляет ралтегавир, а 30% – ралтегавир-глюкуронид.</p>	<p>Метаболизм и выведение Основной путь метаболизма ралтегавира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазой (УДФ-ГТ)1A1. Кажущийся терминальный период полувыведения ралтегавира составляет около 9 час, при этом более короткая α-фаза полувыведения (~1 час) составляет большую часть AUC. После приема внутрь ралтегавира примерно 51% и 32% от общей дозы выводится через кишечник и почки, соответственно. В кале обнаруживается только ралтегавир в виде глюкуронида, секретлируемого в желчь. В моче определяется ралтегавир и ралтегавир-глюкуронид в пропорциях, составляющих примерно 9 и 23% от введенной дозы, в то время как в плазме крови 70% составляет ралтегавир, а 30% – ралтегавир-глюкуронид.</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><i>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</i></p>	<p><i>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</i></p>
<p>Пол</p>	<p>Пол</p>
<p>Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.</p>	<p>Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.</p>
<p>Пожилые пациенты</p>	<p>Пожилые пациенты</p>
<p>Не обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегавира от возраста пациентов, поэтому коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.</p>	<p>В исследованиях на пациентах от 18 лет и старше не было обнаружено значимой зависимости фармакокинетических параметров ралтегавира от возраста пациентов, поэтому коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.</p>
<p>Дети</p>	<p>Дети</p>
<p>Фармакокинетические параметры ралтегавира у детей не изучались.</p>	<p>Дозы для подростков и детей старше 6 лет для лечения ВИЧ-1 инфекции рекомендованы на основании того, что фармакокинетические параметры ралтегавира сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.</p>
<p>Пациенты из разных расово-этнических групп</p>	<p>Фармакокинетика ралтегавира у детей до 2 лет не изучалась.</p>
<p>Расово-этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира. Коррекции дозы не требуется.</p>	<p>Пациенты из разных расово-этнических групп</p>
<p>Пациенты с различным индексом массы тела (ИМТ)</p>	<p>Расово-этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира. Коррекции дозы не требуется.</p>
<p>ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира. Коррекции дозы препарата в зависимости от ИМТ пациента не требуется.</p>	<p>Пациенты с различным индексом массы тела (ИМТ)</p>
<p>Пациенты с печеночной недостаточностью</p>	<p>ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ралтегавира у взрослых пациентов. Коррекции дозы препарата в зависимости от ИМТ пациента не требуется.</p>
<p>Ралтегавир 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 выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата при умеренной печеночной недостаточности не требуется. Влияние</p>	<p>Пациенты с печеночной недостаточностью</p>
	<p>Ралтегавир метаболизируется преимущественно печенью и выводится</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры ралтегравира не изучалось.</p> <p>Пациенты с почечной недостаточностью</p> <p>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.</p> <p>Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1</p> <p>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).</p>	<p>через кишечник в виде глюкуронида. Клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров у взрослых пациентов с умеренной печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено. Таким образом, коррекции дозы препарата при умеренной печеночной недостаточности не требуется. Влияние тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры ралтегравира не изучалось.</p> <p>Пациенты с почечной недостаточностью</p> <p>На почечный клиренс приходится незначительная доля в элиминации ралтегравира из организма. Фармакокинетика препарата была изучена у взрослых 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 ралтегравира неизвестна, принимать препарат накануне сеанса диализа не рекомендуется.</p> <p>Пациенты с полиморфизмом УДФ-ГТ1А1</p> <p>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 взрослых пациентов с генетически-детерминированной</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	сниженной активностью УДФ-ГТ1А1 коэффициент соотношения средних геометрических АUC ралтегравира у этих лиц и АUC у лиц с полноценным ферментом составил 1.41 (0.96, 2.09; 90% доверительный интервал).
<p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.</p>	<p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей, начиная с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.</p>
<p>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; • Детский возраст до 18 лет; • Беременность; • Период лактации. <p>ИСЕНТРЕСС содержит лактозу, поэтому пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать этот препарат.</p>	<p>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; • Детский возраст до 6 лет; • Масса тела до 25 кг; • Беременность; • Период лактации. <p>ИСЕНТРЕСС содержит лактозу, поэтому пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать этот препарат.</p>
<p>С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с миопатией и рабдомиолизом в анамнезе или с каким-либо факторами, предрасполагающими к их развитию, в частности, при сопутствующей терапией препаратами, способными вызвать эти побочные эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ 1А1, такими как рифампицин, ввиду снижения ими плазменной концентрации ралтегравира. При необходимости проведения комбинированной терапии</p>	<p>С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Миопатия и рабдомиолиз Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с миопатией и рабдомиолизом в анамнезе или с каким-либо факторами, предрасполагающими к их развитию, в частности, при сопутствующей терапией препаратами, способными вызвать эти побочные эффекты. Совместное применение с рифампицином Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС одновременно с мощными индукторами УДФ-ГТ 1А1, такими как рифампицин, ввиду снижения ими плазменной</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>рифампицином и ИСЕНТРЕССОМ, доза ИСЕНТРЕССА должна быть увеличена в 2 раза.</p> <p>Тяжелая печеночная недостаточность требует применения препарата с осторожностью, так как безопасность и эффективность препарата ИСЕНТРЕСС у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не установлены. При нарастании печеночной недостаточности на фоне лечения препаратом ИСЕНТРЕСС необходим перерыв или остановка лечения.</p> <p>У пациентов с существующей дисфункцией печени, включая хронический гепатит, повышается частота нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии, 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.</p> <p>Применение при беременности и в период лактации</p> <p>Контролируемых исследований препарата ИСЕНТРЕСС у беременных не проводилось, поэтому ИСЕНТРЕСС не рекомендуется назначать во время беременности.</p> <p>Исследования на животных показали наличие токсического действия на репродуктивную систему. Отсутствуют данные о поступлении ралтегравира в грудное молоко человека. Однако обнаружена секреция ралтегравира в молоко у крыс. При введении препарата в суточной дозе 600 мг/кг концентрация ралтегравира в молоке превышала плазменную концентрацию примерно в 3 раза. Препарат ИСЕНТРЕСС не должен назначаться в период лактации. Кроме</p>	<p>концентрации ралтегравира, их влияние на эффективность ралтегравира неизвестно. При необходимости проведения комбинированной терапии рифампицином и ИСЕНТРЕССОМ, доза ИСЕНТРЕССА для взрослых пациентов должна быть увеличена в 2 раза. Данные по совместному применению препарата ИСЕНТРЕСС с рифампицином у пациентов моложе 18 лет отсутствуют.</p> <p>Тяжелая печеночная недостаточность требует применения препарата с осторожностью, так как безопасность и эффективность ралтегравира у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не установлены. При нарастании печеночной недостаточности на фоне лечения препаратом ИСЕНТРЕСС необходим перерыв или остановка лечения.</p> <p>У пациентов с существующей дисфункцией печени, включая хронический гепатит, повышается частота нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии, 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.</p> <p>Применение при беременности и в период лактации</p> <p>Контролируемых исследований препарата ИСЕНТРЕСС у беременных не проводилось, поэтому ИСЕНТРЕСС не рекомендуется назначать во время беременности.</p> <p>Исследования на животных показали наличие токсического действия на репродуктивную систему. Отсутствуют данные о поступлении ралтегравира в грудное молоко человека. Однако обнаружена секреция</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>этого, грудное вскармливание не рекомендуется ВИЧ-инфицированным матерям во избежание постнатальной передачи ВИЧ детям.</p> <p>Применение у детей Безопасность и эффективность ралтегавира у детей не изучена.</p>	<p>ралтегавира в молоко у крыс. При введении препарата в суточной дозе 600 мг/кг концентрация ралтегавира в молоке превышала плазменную концентрацию примерно в 3 раза. Препарат ИСЕНТРЕСС не должен назначаться в период лактации. Кроме этого, грудное вскармливание не рекомендуется ВИЧ-инфицированным матерям во избежание постнатальной передачи ВИЧ детям.</p> <p>Применение у детей Безопасность и эффективность ралтегавира у детей младше 2 лет не изучена.</p>
<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутри. Таблетки ИСЕНТРЕССа, которые нельзя жевать, крошить, разламывать, назначают вне зависимости от приема пищи. Лечение препаратом ИСЕНТРЕСС должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции. Рекомендуемая доза препарата ИСЕНТРЕСС для лечения ВИЧ-1 инфекции составляет 400 мг x 2 раза в сутки. Лечение препаратом ИСЕНТРЕСС проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.</p>	<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутри. Таблетки ИСЕНТРЕССа, которые нельзя жевать, крошить, разламывать, назначают вне зависимости от приема пищи. Лечение препаратом ИСЕНТРЕСС должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции. Рекомендуемые дозы препарата ИСЕНТРЕСС для лечения ВИЧ-1 инфекции: – для взрослых: 400 мг x 2 раза в сутки. – для детей и подростков (старше 6 лет и с массой тела не менее 25 кг): 400 мг x 2 раза в сутки. Лечение препаратом ИСЕНТРЕСС проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.</p>
<p>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.</p>	<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Профиль безопасности препарата ИСЕНТРЕСС был определен по обобщенным результатам двух клинических исследований III фазы у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), и одного исследования III фазы у взрослых пациентов, ранее не</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><i>Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших АРТ</i> 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 708 пациенто-лет для пациентов, получавших ИСЕНТРЕСС и 244 пациенто-года для группы плацебо. В целом, частота нежелательных явлений, включая связанные с лечением, была ниже в группе лечения комбинацией препарата ИСЕНТРЕСС с ОБТ, где из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 3,9% участников против 4,6% в группе, получавших плацебо и ОБТ.</p>	<p>получавших АРВТ. <i>Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших АРВТ</i> Перечисленные ниже побочные реакции выявлены в ходе клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность комбинаций ИСЕНТРЕСС (400 мг х 2 раза в день) и оптимизированная базовая терапия (ОБТ) и плацебо и ОБТ у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Средняя продолжительность терапии в исследованиях составила 708 пациенто-лет для пациентов, получавших ИСЕНТРЕСС и 244 пациенто-года для группы плацебо. В целом, частота нежелательных явлений, включая связанные с лечением, была ниже в группе лечения комбинацией препарата ИСЕНТРЕСС с ОБТ, где из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 3,9% участников против 4,6% в группе, получавших плацебо и ОБТ.</p>
<p><i>Профиль безопасности у пациентов, ранее не получавших АРТ</i> 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 (400 мг х 2 раза в день) с фиксированными дозами эмтрицитабина (200 мг) и тенофовира (245 мг) и комбинации эфавиренза (600 мг перед сном) с теми же препаратами в фиксированных дозах. Средняя продолжительность терапии в исследованиях составила 480 пациенто-лет для пациентов, получавших ИСЕНТРЕСС по 400 мг дважды в день,</p>	<p><i>Профиль безопасности у пациентов, ранее не получавших АРВТ</i> Перечисленные ниже побочные реакции выявлены в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, с участием пациентов, ранее не получавших АРВТ. В исследовании сравнивали эффективность и безопасность комбинации ИСЕНТРЕССа (400 мг х 2 раза в день) с фиксированными дозами эмтрицитабина (200 мг) и тенофовира (245 мг) и комбинации эфавиренза (600 мг перед сном) с теми же препаратами в фиксированных дозах. Средняя продолжительность терапии в исследовании составила 830 пациенто-лет для пациентов, получавших ИСЕНТРЕСС по 400 мг дважды в день,</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>и 463 пациенто-года для группы, получавшей эфавиренз по 600 мг один раз в день. В целом частота нежелательных явлений, включая связанные с лечением, была ниже в группе лечения комбинацией препарата ИСЕНТРЕСС с эмтрицитабином и тенофовиром, где из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 3,6% участников против 6,7% в группе лечения комбинацией эфавиренза с эмтрицитабином и тенофовиром.</p>	<p>и 788 пациенто-лет для группы, получавшей эфавиренз по 600 мг один раз в день. В целом частота нежелательных явлений, включая связанные с лечением, была ниже в группе лечения комбинацией препарата ИСЕНТРЕСС с эмтрицитабином и тенофовиром, где из-за побочного действия преждевременно прервали лечение 4,6% участников против 8,5% в группе лечения комбинацией эфавиренза с эмтрицитабином и тенофовиром.</p>
<p>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» ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и "неизвестно" (не установлено по доступным данным).</p>	<p>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 АРВТ. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органными классами и классификацией ВОЗ по частоте: «часто» ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и "неизвестно" (не установлено по доступным данным).</p>
<p><u>Со стороны сердца</u> <i>Нечасто:</i> учащенное сердцебиение, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия.</p>	<p><u>Со стороны сердца</u> <i>Нечасто:</i> учащенное сердцебиение, синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия.</p>
<p><u>Со стороны сосудов</u> <i>Нечасто:</i> «приливы» с ощущением жара, артериальная гипертензия.</p>	<p><u>Со стороны сосудов</u> <i>Нечасто:</i> «приливы» с ощущением жара, артериальная гипертензия.</p>
<p><u>Со стороны системы крови и кроветворных органов</u> <i>Нечасто</i> анемия*, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения***.</p>	<p><u>Со стороны системы крови и кроветворных органов</u> <i>Нечасто</i> анемия*, железодефицитная анемия, болезненность лимфоузлов, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения***.</p>
<p><u>Со стороны органа зрения</u> <i>Нечасто:</i> снижение остроты зрения.</p>	<p><u>Со стороны органа зрения</u> <i>Нечасто:</i> снижение остроты зрения.</p>
<p><u>Со стороны органа слуха, лабиринтные</u></p>	<p><u>Со стороны органа слуха, лабиринтные</u></p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><u>нарушения</u> <i>Часто:</i> центральное головокружение; <i>Нечасто:</i> звон в ушах. <u>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>Нечасто:</i> дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>Часто:</i> чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота. <i>Нечасто:</i> гастрит*, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, диспепсия, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, кровотечение из заднего прохода. <u>Со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>Нечасто:</i> гепатит*, стеатоз печени. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>Нечасто:</i> синдром восстановления иммунитета*, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности. <u>Инфекции и инвазии</u> <i>Нечасто:</i> генитальный герпес*, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, абсцесс лимфоузла. <u>Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</u> <i>Нечасто:</i> папилломатоз кожи. <u>Со стороны обмена веществ</u> <i>Нечасто:</i> анорексия, кахексия,</p>	<p><u>нарушения</u> <i>Часто:</i> центральное головокружение; <i>Нечасто:</i> звон в ушах. <u>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>Нечасто:</i> дисфония, носовое кровотечение, заложенность носа. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>Часто:</i> чувство распирания в животе, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота. <i>Нечасто:</i> гастрит*, ощущение дискомфорта в животе, боль в верхних отделах живота, болезненность в области живота, чувство дискомфорта в области заднего прохода, запор, сухость во рту, диспепсия, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, эрозивный дуоденит, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, болезненность при глотании, острый панкреатит, пептическая язва, кровотечение из заднего прохода. <u>Со стороны гепатобилиарной системы</u> <i>Нечасто:</i> гепатит*, стеатоз печени, алкогольный гепатит. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>Нечасто:</i> синдром восстановления иммунитета*, гиперчувствительность к препарату, реакции гиперчувствительности. <u>Инфекции и инвазии</u> <i>Нечасто:</i> генитальный герпес*, фолликулит, гастроэнтерит, простой герпес, герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, грипп, контагиозный моллюск, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, абсцесс лимфоузла. <u>Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</u> <i>Нечасто:</i> папилломатоз кожи. <u>Со стороны обмена веществ</u></p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>снижение аппетита, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия.</p> <p><u>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.</u></p> <p><i>Нечасто:</i> артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия***, рабдомиолиз***.</p> <p><u>Со стороны нервной системы</u></p> <p><i>Часто:</i> головокружение, головная боль.</p> <p><i>Нечасто:</i> амнезия, туннельный синдром, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая невропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор.</p> <p><u>Психические расстройства</u></p> <p><i>Часто:</i> необычные сновидения, бессонница.</p> <p><i>Нечасто:</i> психические расстройства*, суицидальные попытки*, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленность настроения, состояние оглушения, изменения настроения, депрессия, глубокая депрессия, бессонница середины ночи, ночные кошмары, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи***, суицидальное поведение (в частности у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе)***.</p> <p><u>Со стороны почек и мочевыводящей системы</u></p> <p><i>Нечасто:</i> почечная недостаточность*, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста почки, ухудшение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит.</p>	<p><i>Часто:</i> снижение аппетита</p> <p><i>Нечасто:</i> анорексия, кахексия, снижение аппетита, сахарный диабет, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперфагия, повышение аппетита, полидипсия.</p> <p><u>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.</u></p> <p><i>Нечасто:</i> артралгия, артрит, боль в спине, боль в боку, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в области шеи, остеопения, боль в конечностях, остеопороз, полиартрит, тендинит, миопатия***, рабдомиолиз***.</p> <p><u>Со стороны нервной системы</u></p> <p><i>Часто:</i> головокружение, головная боль.</p> <p><i>Нечасто:</i> амнезия, туннельный синдром, когнитивные расстройства, нарушения внимания, постуральное головокружение, дисгевзия, гиперсомния, гипестезия, летаргия, расстройство памяти, мигрень, периферическая невропатия, парестезии, сонливость, головная боль напряжения, тремор.</p> <p><u>Психические расстройства</u></p> <p><i>Часто:</i> необычные сновидения, бессонница, ночные кошмары.</p> <p><i>Нечасто:</i> психические расстройства*, суицидальные попытки*, чувство тревоги, спутанность сознания, подавленность настроения, состояние оглушения, изменения настроения, депрессия, глубокая депрессия, бессонница середины ночи, панические атаки, нарушения сна, суицидальные идеи***, суицидальное поведение (в частности у пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе)***.</p> <p><u>Со стороны почек и мочевыводящей системы</u></p> <p><i>Нечасто:</i> почечная недостаточность*, нефрит, нефролитиаз, никтурия, киста</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><u>Со стороны половых органов и молочной железы</u> <i>Нечасто:</i> эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы. <u>Со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>Часто:</i> сыпь** <i>Нечасто:</i> акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, приобретенный гипергидроз, липодистрофия, липогипертрофия, ночные поты, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, липоатрофия, синдром Стивенса-Джонсона***, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами***. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>Часто:</i> астения, слабость, лихорадка. <i>Нечасто:</i> дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, периферические отеки, боль, подчелюстное образование. <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> <i>Часто:</i> повышение концентрации в плазме аланинаминотрансферазы, повышение количества атипичных лимфоцитов, повышение концентрации в плазме аспартатаминотрансферазы, триглицеридов и липазы. <i>Нечасто:</i> снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение концентрации в плазме креатининкиназы***, щелочной фосфатазы, альбумина, амилазы, билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в том числе, определяемой натощак), азота мочевины, креатинфосфокиназы, определение глюкозы в моче, ЛПВП, ЛПНП; снижение концентрации в плазме</p>	<p>почки, ухудшение функции почек, тубулоинтерстициальный нефрит. <u>Со стороны половых органов и молочной железы</u> <i>Нечасто:</i> эректильная дисфункция, гинекомастия, симптомы менопаузы. <u>Со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>Часто:</i> сыпь** <i>Нечасто:</i> акне, алопеция, угревидная сыпь, сухость кожи, эритема, атрофия лица, приобретенный гипергидроз, липодистрофия, липогипертрофия, ночные поты, пруриго, зуд (локальный и генерализованный), макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, ксеродермия, другие поражения кожи, липоатрофия, синдром Стивенса-Джонсона***, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами***. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>Часто:</i> астения, слабость, лихорадка. <i>Нечасто:</i> дискомфорт в груди, озноб, отек лица, увеличение объема жировой ткани, состояние беспокойства, недомогание, периферические отеки, боль, подчелюстное образование. <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> <i>Часто:</i> повышение концентрации в плазме аланинаминотрансферазы, повышение количества атипичных лимфоцитов, повышение концентрации в плазме аспартатаминотрансферазы, триглицеридов и липазы. <i>Нечасто:</i> снижение абсолютного числа нейтрофилов плазмы; повышение концентрации в плазме креатининкиназы***, щелочной фосфатазы, альбумина, амилазы, билирубина, холестерина, креатинина, глюкозы (в том числе, определяемой натощак), азота мочевины, креатинфосфокиназы, определение</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>ЛПНП; тромбоцитопения; определение эритроцитов в моче; увеличение окружности живота; увеличение массы тела; лейкопения.</p> <p><u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</u></p> <p><i>Нечасто:</i> непреднамеренная передозировка*.</p> <p>*: Отмечалось, по крайней мере, одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) по данному побочному эффекту.</p> <p>** : 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.</p> <p>***: Это побочное действие было выявлено во время постмаркетингового наблюдения, но не было отнесено к связанным с применением препарата в фазе III рандомизированных контролируемых клинических исследований (Протоколы 018, 019 и 021). Частота этого побочного действия была отнесена к "нечастым" в соответствии с рекомендациями по составлению Резюме характеристик препарата (SmPC) (версия 2, сентябрь 2009) на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 случаев по</p>	<p>глюкозы в моче, ЛПВП, ЛПНП; снижение концентрации в плазме ЛПНП; тромбоцитопения; определение эритроцитов в моче; увеличение окружности живота; увеличение массы тела; лейкопения.</p> <p><u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</u></p> <p><i>Нечасто:</i> непреднамеренная передозировка*.</p> <p>*: Отмечалось, по крайней мере, одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) по данному побочному эффекту.</p> <p>** : В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших АРВТ, 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.</p> <p>***: Это побочное действие было выявлено во время постмаркетингового наблюдения, но не было отнесено к связанным с применением препарата в фазе III рандомизированных контролируемых клинических исследований (Протоколы 018, 019 и 021). Частота этого побочного действия была отнесена к "нечастым" в соответствии с рекомендациями по составлению Резюме характеристик препарата (SmPC) (версия 2, сентябрь 2009) на основании расчетной верхней</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>отношению к количеству пациентов, получавших лечение препаратом ИСЕНТРЕСС в фазе III клинического исследования (n=743).</p> <p>В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и ранее не получавших АРТ, 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.</p> <p>В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИСЕНТРЕСС, наблюдались отклонения концентрации креатинкиназы II-IV степени. Отмечались случаи миопатии и рабдомиолиза. Пациентам с миопатией или рабдомиолизом в анамнезе, а также имеющим другие факторы риска (включая сопутствующую терапию), препарат следует назначать с осторожностью.</p> <p>Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-заболевания или длительным воздействием комбинированной антиретровирусной терапии. Частота его не известна.</p> <p>Пациенты с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С</p> <p>В исследования Фазы III включали пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРТ, ко-инфицированных хроническим (но не острым) активным гепатитом В и/или</p>	<p>границы 95 % доверительного интервала для 0 случаев по отношению к количеству пациентов, получавших лечение препаратом ИСЕНТРЕСС в фазе III клинического исследования (n=743).</p> <p>В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших и ранее не получавших АРВТ, 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.</p> <p>В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИСЕНТРЕСС, наблюдались отклонения концентрации креатинкиназы II-IV степени. Отмечались случаи миопатии и рабдомиолиза. Пациентам с миопатией или рабдомиолизом в анамнезе, а также имеющим другие факторы риска (включая сопутствующую терапию), препарат следует назначать с осторожностью.</p> <p>Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-заболевания или длительным воздействием комбинированной антиретровирусной терапии. Частота его не известна.</p> <p>Пациенты с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С</p> <p>В исследования Фазы III включали пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРВТ, ко-</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>гепатитом С, при условии, что их исходные функциональные тесты печени не превышали более чем в 5 раз верхний предел нормы. В целом профиль безопасности препарата ИСЕНТРЕСС у пациентов с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С был аналогичен профилю пациентов без ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонений концентраций аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы иногда были выше в группе с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С. У ранее получавших АРТ пациентов были выявлены отклонения в значениях лабораторных показателей II степени или выше, которые отражали ухудшение по сравнению с исходными, значений аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина у 29 %, 34 % и 13 % ко-инфицированных пациентов, соответственно, по сравнению с 11 %, 10 % и 9 % от общего количества пациентов, принимавших ИСЕНТРЕСС. У пациентов, ранее не принимавших ИСЕНТРЕСС, лабораторные показатели II степени или выше, которые отражали ухудшение по сравнению с исходными, значения аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина, отмечались у 17 %, 28 % и 17 %, соответственно, у ко-инфицированных пациентов, принимавших препарат ИСЕНТРЕСС, по сравнению с 6 %, 6 % и 3 % от общего количества пациентов, принимавших препарат ИСЕНТРЕСС.</p>	<p>инфицированных хроническим (но не острым) активным гепатитом В и/или гепатитом С, при условии, что их исходные функциональные тесты печени не превышали более чем в 5 раз верхний предел нормы. В целом профиль безопасности препарата ИСЕНТРЕСС у пациентов с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С был аналогичен профилю пациентов без ко-инфекции гепатита В и/или гепатита С, хотя частота отклонений концентраций аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы иногда были выше в группе с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С. У ранее получавших АРВТ пациентов были выявлены отклонения в значениях лабораторных показателей II степени или выше, которые отражали ухудшение по сравнению с исходными, значений аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина у 29 %, 34 % и 13 % ко-инфицированных пациентов, соответственно, по сравнению с 11 %, 10 % и 9 % от общего количества пациентов, принимавших ИСЕНТРЕСС. У пациентов, ранее не принимавших ИСЕНТРЕСС, лабораторные показатели II степени или выше, которые отражали ухудшение по сравнению с исходными, значения аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или общего билирубина, отмечались у 17 %, 28 % и 17 %, соответственно, у ко-инфицированных пациентов, принимавших препарат ИСЕНТРЕСС, по сравнению с 6 %, 6 % и 3 % от общего количества пациентов, принимавших препарат ИСЕНТРЕСС.</p> <p>Дети По результатам клинических исследований по применению</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	<p>ралтегравира в рекомендованных дозах в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами у ВИЧ-1 инфицированных детей и подростков от 2 до 18 лет было установлено, что частота, тип и выраженность побочных действий, связанных с приемом препарата, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.</p> <p>У одного пациента наблюдались связанные с приемом препарата побочные реакции: психомоторная гиперактивность 3 степени, нарушение поведения и бессонница. Еще у одного пациента наблюдалась серьезное побочное действие 2 степени – аллергическая сыпь.</p> <p>Повышение концентраций аспаратаминотрансферазы 4 степени и аланинаминотрансферазы 3 степени, которое было расценено как серьезное, было зарегистрировано еще у одного пациента.</p>
<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ</p> <p>Ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 и не ингибирует (ПК₅₀ > 100 мкмоль) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A <i>in vitro</i>. Кроме этого, ралтегравир не индуцирует <i>in vitro</i> CYP3A4. Исследование с мидазоламом продемонстрировало низкий потенциал влияния ралтегравира на фармакокинетические параметры лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 <i>in vivo</i>.</p> <p>Ралтегравир, также, не является ингибитором (ПК₅₀ > 50 мкмоль) УДФ-ГТ - УДФ-ГТ1A1, УДФ-ГТ2B7 и р-гликопротеин-опосредованного</p>	<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ</p> <p>Ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 и не ингибирует (ПК₅₀ > 100 мкмоль/л) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A <i>in vitro</i>. Кроме этого, ралтегравир не индуцирует <i>in vitro</i> CYP3A4. Исследование с мидазоламом продемонстрировало низкий потенциал влияния ралтегравира на фармакокинетические параметры лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 <i>in vivo</i>.</p> <p>Ралтегравир, также, не является ингибитором (ПК₅₀ > 50 мкмоль/л) УДФ-ГТ - УДФ-ГТ1A1, УДФ-ГТ2B7 и р-гликопротеин-опосредованного</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>транспорта.</p> <p>Как показали исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, ралтегравир элиминируется в основном посредством метаболизма по УДФ-ГТ1А1-опосредованному пути.</p> <p>Хотя исследования <i>in vitro</i> показали, что ралтегравир не является ингибитором УДФ-ГТ1А1 и 2В7, в одном клиническом исследовании были выявлены некоторые признаки ингибирования <i>in vivo</i> на основе наблюдаемого влияния на глюкуронидирование билирубина. Тем не менее, величина эффекта кажется не связанной с клинически значимыми межлекарственными взаимодействиями.</p> <p>В фармакокинетике ралтегравира отмечалась 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.</p> <p><i>Влияние ралтегравира на фармакокинетику других препаратов</i></p> <p>В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ралтегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику этравирина, маравирока, тенофовира, гормональных контрацептивов, метадона и мидазолама.</p> <p><i>Влияние других препаратов на фармакокинетику ралтегравира</i></p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ИСЕНТРЕСС с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицином), принимая за основу то, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1А1. Рифампицин снижает концентрации ралтегравира в плазме крови, влияние на</p>	<p>транспорта.</p> <p>Как показали исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, ралтегравир элиминируется в основном посредством метаболизма по УДФ-ГТ1А1-опосредованному пути.</p> <p>Хотя исследования <i>in vitro</i> показали, что ралтегравир не является ингибитором УДФ-ГТ1А1 и 2В7, в одном клиническом исследовании были выявлены некоторые признаки ингибирования <i>in vivo</i> на основе наблюдаемого влияния на глюкуронидирование билирубина. Тем не менее, величина эффекта кажется не связанной с клинически значимыми межлекарственными взаимодействиями.</p> <p>В фармакокинетике ралтегравира отмечалась 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.</p> <p><i>Влияние ралтегравира на фармакокинетику других препаратов</i></p> <p>В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ралтегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику этравирина, маравирока, тенофовира, гормональных контрацептивов, метадона и мидазолама.</p> <p><i>Влияние других препаратов на фармакокинетику ралтегравира</i></p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ИСЕНТРЕСС с мощными индукторами УДФ-ГТ1А1 (например, рифампицином), принимая за основу то, что ралтегравир метаболизируется в основном посредством УДФ-ГТ1А1. Рифампицин снижает концентрации ралтегравира в плазме крови, влияние на</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее, если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу препарата ИСЕНТРЕСС. Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих такие лекарственные средства, как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее мощные индукторы (например, эфавиренз, неврапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикоиды, зверобой, пиоглитазон) могут применяться в сочетании с рекомендованной дозой препарата ИСЕНТРЕСС.</p> <p>Одновременное назначение препарата ИСЕНТРЕСС с мощными ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее мощные 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. В клинических исследованиях большая часть пациентов получала атазанавир и/или тенофовир (оба эти препарата повышают концентрацию ралтегравира в плазме крови) в оптимизированных базовых схемах. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовир, был в целом идентичным профилю пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому подбор дозы не требуется.</p> <p>У здоровых добровольцев одновременный прием препарата</p>	<p>эффективность ралтегравира неизвестно. Тем не менее, если одновременного применения с рифампицином избежать невозможно, можно удвоить дозу препарата ИСЕНТРЕСС у взрослых. Данные по совместному применению препарата ИСЕНТРЕСС с рифампицином у пациентов моложе 18 лет отсутствуют. Влияние других мощных индукторов изоферментов, метаболизирующих такие лекарственные средства, как фенитоин и фенобарбитал, на систему УДФ-ГТ1А1 неизвестно. Менее мощные индукторы (например, эфавиренз, неврапин, этравирин, рифабутин, глюкокортикоиды, зверобой, пиоглитазон) могут применяться в сочетании с рекомендованной дозой препарата ИСЕНТРЕСС.</p> <p>Одновременное назначение препарата ИСЕНТРЕСС с мощными ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (например, атазанавиром) может повысить концентрацию ралтегравира в плазме крови. Менее мощные 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. В клинических исследованиях большая часть пациентов получала атазанавир и/или тенофовир (оба эти препарата повышают концентрацию ралтегравира в плазме крови) в оптимизированных базовых схемах. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов, получавших атазанавир и/или тенофовир, был в целом идентичным профилю пациентов, которые не принимали данные препараты, поэтому подбор дозы не</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
<p>ИСЕНТРЕСС с омепразолом повышал концентрацию ралтегравира в плазме крови. Так как влияние повышения значения рН желудочного сока на всасывание ралтегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов не ясно, то применение препарата ИСЕНТРЕСС с лекарственными препаратами, повышающими значение рН желудочного сока (то есть ингибиторами протонной помпы и H₂-антагонистами) рекомендовано только в тех случаях, когда избежать этого нельзя.</p>			<p>требуется. У здоровых добровольцев одновременный прием препарата ИСЕНТРЕСС с омепразолом повышал концентрацию ралтегравира в плазме крови. Так как влияние повышения значения рН желудочного сока на всасывание ралтегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов не ясно, то применение препарата ИСЕНТРЕСС с лекарственными препаратами, повышающими значение рН желудочного сока (то есть ингибиторами протонной помпы и H₂-антагонистами) рекомендовано только в тех случаях, когда избежать этого нельзя.</p>		
<p>Все исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились на взрослых пациентах.</p>			<p>Все исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились на взрослых пациентах.</p>		
<p>Таблица 1. Данные по фармакокинетическому взаимодействию лекарственных препаратов у взрослых пациентов</p>			<p>Таблица 1. Данные по фармакокинетическому взаимодействию лекарственных препаратов у взрослых пациентов</p>		
<p>Противовирусные препараты</p>			<p>Противовирусные препараты</p>		
<p>Ингибиторы протеазы</p>			<p>Ингибиторы протеазы</p>		
<p>Лекарственный препарат с учетом терапевтической области применения</p>	<p>Взаимодействие (механизм, если известен)</p>	<p>Рекомендации и по коррективке режима дозирования</p>	<p>Лекарственный препарат с учетом терапевтической области применения</p>	<p>Взаимодействие (механизм, если известен)</p>	<p>Рекомендации и по коррективке режима дозирования</p>
<p>Атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)</p>			<p>Атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)</p>		
	<p>Ралтегравир AUC↑ 41 % Ралтегравир C_{12ч}↑ 77 % Ралтегравир C_{max}↑ 24 % (ингибирование УДФ-ГТ 1A1)</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>		<p>Ралтегравир AUC↑ 41 % Ралтегравир C_{12ч}↑ 77 % Ралтегравир C_{max}↑ 24 % (ингибирование УДФ-ГТ 1A1)</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>
<p>Типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)</p>			<p>Типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)</p>		
	<p>Ралтегравир AUC↓ 24 % Ралтегравир C_{12ч}↓ 55 % Ралтегравир C_{max}↓ 18 % (индукция УДФ-ГТ 1A1)</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>		<p>Ралтегравир AUC↓ 24 % Ралтегравир C_{12ч}↓ 55 % Ралтегравир C_{max}↓ 18 % (индукция УДФ-ГТ 1A1)</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>
<p>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</p>			<p>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</p>		
<p>Эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)</p>			<p>Эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)</p>		
	<p>Ралтегравир AUC↓ 36 % Ралтегравир C_{12ч}↓ 21 % Ралтегравир</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>		<p>Ралтегравир AUC↓ 24 % Ралтегравир C_{12ч}↓ 55 % Ралтегравир</p>	<p>Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
	C_{max} ↓ 36 % (индукция УДФ-ГТ 1A1)			C_{max} ↓ 18 % (индукция УДФ-ГТ 1A1)	
Этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC ↓ 10 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 34 % Ралтегравир C_{max} ↓ 11 % (Индукция УДФ-ГТ 1A1) Этравирин AUC ↑ 10 % Этравирин $C_{12ч}$ ↑ 17 % Этравирин C_{max} ↑ 4 %	Корректировка дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или этравирина не требуется	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
			Эфавиренз (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)	Ралтегравир AUC ↓ 36 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 21 % Ралтегравир C_{max} ↓ 36 % (индукция УДФ-ГТ 1A1)	Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется
			Этравирин (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC ↓ 10 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 34 % Ралтегравир C_{max} ↓ 11 % (Индукция УДФ-ГТ 1A1) Этравирин AUC ↑ 10 % Этравирин $C_{12ч}$ ↑ 17 % Этравирин C_{max} ↑ 4 %	Корректировка дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или этравирина не требуется
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы			Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Тенофовир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC ↑ 49 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↑ 3 % Ралтегравир C_{max} ↑ 64 % (механизм взаимодействия не известен) Тенофовир AUC ↓ 10 % Тенофовир $C_{12ч}$ ↓ 13 % Тенофовир C_{max} ↓ 23 %	Корректировка дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или тенофовира дизопроксил fumarata не требуется			
Ингибитор слияния/проникновения			Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC ↓ 37 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↓ 28 % Ралтегравир C_{max} ↓ 33 % (механизм взаимодействия не известен)	Корректировка дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или маравирока не требуется	Тенофовир (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC ↑ 49 % Ралтегравир $C_{12ч}$ ↑ 3 % Ралтегравир C_{max} ↑ 64 % (механизм взаимодействия не известен) Тенофовир AUC ↓ 10 % Тенофовир $C_{12ч}$ ↓ 13 % Тенофовир C_{max} ↓ 23 %	Корректировка дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или тенофовира дизопроксил fumarata не требуется

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
	известен)		Ингибитор слияния/проникновения		
	Маравирок AUC↓ 14 % Маравирок C _{12ч} ↓ 10 % Маравирок C _{max} ↓ 21 %		Маравирок (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Ралтегравир AUC↓ 37 % Ралтегравир C _{12ч} ↓ 28 % Ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (механизм взаимодейст вия не известен) Маравирок AUC↓ 14 % Маравирок C _{12ч} ↓ 10 % Маравирок C _{max} ↓ 21 %	Корректировк а дозы препаратов ИСЕНТРЕСС или маравирока не требуется
Антимикробные препараты			Антимикробные препараты		
Противотуберкулезные препараты			Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)	Ралтегравир AUC↓ 40 % Ралтегравир C _{12ч} ↓ 61 % Ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (Индукция УДФ-ГТ 1A1)	Рифампицин снижает уровень ралтегравира в плазме крови. Если комбинирова нной терапии с рифампицино м избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы препарата ИСЕНТРЕСС в 2 раза	Рифампицин (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)	Ралтегравир AUC↓ 40 % Ралтегравир C _{12ч} ↓ 61 % Ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (Индукция УДФ-ГТ 1A1)	Рифампицин снижает уровень ралтегравира в плазме крови. Если комбинирова нной терапии с рифампицино м избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы препарата ИСЕНТРЕСС в 2 раза
СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ			СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Мидазолам AUC↓ 8 % Мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Корректировк а дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является индуктором или ингибитором СУР3А4, и что ралтегравир не влияет на фармакокине тику лекарственны х препаратов, являющихся	Мидазолам (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Мидазолам AUC↓ 8 % Мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Корректировк а дозы препарата ИСЕНТРЕСС не требуется. Полученные данные указывают на то, что ралтегравир не является

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
		субстратами СУРЗА4			индуктором или ингибитором СУРЗА4, и что ралтегравир не влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов, являющихся субстратами СУРЗА4
Противоязвенные препараты			Противоязвенные препараты		
Омепразол (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)	Ралтегравир AUC↑ 212 % Ралтегравир C _{12ч} ↑ 46 % Ралтегравир C _{max} ↑ 315 %	Комбинированная терапия с ингибиторам и протонного насоса или другими противоязвенными лекарственными препаратами может привести к увеличению уровня ралтегравира в плазме крови. Необходимо избегать использования препарата ИСЕНТРЕСС с лекарственными препаратами, повышающими значение pH желудочного сока, если это возможно	Омепразол (ралтегравир 400 мг 1 раз в день)	Ралтегравир AUC↑ 212 % Ралтегравир C _{12ч} ↑ 46 % Ралтегравир C _{max} ↑ 315 %	Комбинированная терапия с ингибиторам и протонного насоса или другими противоязвенными лекарственными препаратами может привести к увеличению уровня ралтегравира в плазме крови. Необходимо избегать использования препарата ИСЕНТРЕСС с лекарственными препаратами, повышающими значение pH желудочного сока, если это возможно
Гормональные контрацептивы			Гормональные контрацептивы		
Этинилэстрадиол Норэлгестромин (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Этинилэстрадиол AUC↓ 2 % Этинилэстрадиол C _{max} ↑ 1 % Норэлгестромин AUC↑ 14 % Норэлгестромин C _{max} ↑ 29 %	Корректировка дозы препарата ИСЕНТРЕСС или гормональных контрацептивов (эстроген и/или прогестагенов) не требуется			

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
Опиоидные анальгетики			Гормональные контрацептивы		
Метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Метадон AUC↔ Метадон C _{max} ↔	Корректировк а доз препаратов ИСЕНТРЕСС или метадона не требуется	Этинилэстрад иол Норэлгестром ин (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Этинилэстр адиол AUC↓ 2 % Этинилэстр адиол C _{max} ↑ 1 % Норэлгестр омин AUC↑ 14 % Норэлгестр омин C _{max} ↑ 29 %	Корректировк а доз препарата ИСЕНТРЕСС или гормональны х контрацептив ов (эстроген и/или прогестагенсо держащих) не требуется
Опиоидные анальгетики			Опиоидные анальгетики		
Метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Метадон AUC↔ Метадон C _{max} ↔	Корректировк а доз препаратов ИСЕНТРЕСС или метадона не требуется	Метадон (ралтегравир 400 мг 2 раза в день)	Метадон AUC↔ Метадон C _{max} ↔	Корректировк а доз препаратов ИСЕНТРЕСС или метадона не требуется

Менеджер отдела по работе с регуляторными органами  Сеньчукова Г.В.

