

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Интеленс, 25 мг, таблетки.

Интеленс, 100 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этравирин.

Интеленс, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг этравирина.

Интеленс, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг этравирина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Интеленс, 25 мг, таблетки

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «ТМС» на одной стороне и риской на другой стороне.

Интеленс, 100 мг, таблетки

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «Т125» на одной стороне и «100» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых, которые ранее получали антиретровирусные препараты, и детей с 2 лет, которые ранее получали антиретровирусные препараты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Интеленс должен проводить врач, обладающий достаточным опытом в лечении ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Интеленс следует всегда применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые

Рекомендуемая доза этравирина для лечения взрослых пациентов составляет 200 мг (2 таблетки по 100 мг), 2 раза в сутки перорально после еды.

Дети и подростки (возраст от 2 до 18 лет)

Рекомендуемая доза этравирина для лечения детей (в возрасте от 2 до 18 лет, с массой тела не менее 10 кг) зависит от массы тела (см. таблицу ниже). Препарат Интеленс следует принимать перорально после еды.

Рекомендованные дозы препарата Интеленс для педиатрических пациентов от 2 до 18 лет

Масса тела	Доза	Таблетки
От ≥ 10 до < 20 кг	по 100 мг 2 раза в сутки	4 таблетки по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг 2 раза в сутки
От ≥ 20 до < 25 кг	по 125 мг 2 раза в сутки	5 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг и 1 таблетка 25 мг 2 раза в сутки
От ≥ 25 до < 30 кг	по 150 мг 2 раза в сутки	6 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг и 2 таблетки 25 мг 2 раза в сутки
≥ 30 кг	по 200 мг 2 раза в сутки	8 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 2 таблетки 100 мг 2 раза в сутки

Пропуск дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата Интеленс и вспомнил об этом не позже чем через 6 часов после обычного времени приема препарата, то он должен как можно быстрее принять ее после еды и затем принять следующую дозу в обычное время. Если прошло более 6 часов после обычного времени приема препарата, то пациент не должен принимать пропущенную дозу, а просто возобновить прием препарата по обычной схеме.

Если пациента вырвало в течение 4 часов после приема препарата, следует принять новую дозу препарата Интеленс как можно скорее после еды. Если пациента вырвало более чем через 4 часа после приема препарата, ему не требуется принимать новую дозу до следующей запланированной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченная информация о лечении препаратом Интеленс пациентов в возрасте > 65 лет, таким образом, применять препарат у этой группы пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс у пациентов с нарушением функции печени средней степени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетику препарата Интеленс не изучали. Таким образом, применение препарата Интеленс противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Дети (возраст менее 2 лет)

Препарат Интеленс не должен применяться у детей младше 2 лет. Доступные в настоящее время данные о применении у детей в возрасте от 1 до 2 лет описаны в разделах 4.8, 5 и свидетельствуют о том, что в данной группе пациентов польза не превышает риск. Для детей младше 1 года данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, такой как вода.

Пациенты, испытывающие трудности с проглатыванием таблеток Интеленс, могут измельчить их и размешать в стакане воды. В этом случае последовательность действий следующая:

- поместить таблетку(ки) в 5 мл воды (1 чайная ложка) или в количество воды, достаточное для полного покрытия таблетки;
- тщательно перемешать в течение 1 минуты до тех пор, пока вода не станет выглядеть как молоко;
- если необходимо, можно добавить больше воды, до 30 мл (2 столовые ложки), апельсинового сока или молока (пациенты не должны помещать таблетки

непосредственно в апельсиновый сок или молоко, без предварительного растворения в воде);

- немедленно выпить содержимое стакана;
- для обеспечения приема полной дозы стакан следует несколько раз ополаскивать водой, апельсиновым соком или молоком и полностью выпивать содержимое.

Следует избегать использования теплой (больше 40 °С) воды и газированных напитков.

Рекомендуется принимать таблетки препарата Интеленс, растворенные в воде, до приема других антиретровирусных препаратов в жидкой форме, которые применяются совместно с препаратом Интеленс.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к этравирину или любому компоненту препарата;
- нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью);
- совместное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови, и с препаратами, концентрация которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирином: ритонавир (при приеме в дозе 600 мг 2 раза в день), противовирусные средства (комбинация элбасвир/гразопревир).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Несмотря на полученное подтверждение эффективной вирусологической супрессии при проведении антиретровирусной терапии, что существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Во избежание передачи инфекции половым путем следует принять меры предосторожности согласно национальным руководствам.

Препарат Интеленс следует оптимально применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, обладающими активностью в отношении конкретного типа вируса, имеющегося у пациента.

Снижение вирусологического ответа на терапию этравирином отмечалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вызванной штаммами, имеющими одновременно 3 или более мутаций из ниже перечисленных: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S. Заключение о значимости отдельных мутаций или сочетаний мутаций должно делаться с учетом дополнительных данных: рекомендуется обращаться к актуальным современным системам интерпретации для оценки результатов теста на резистентность.

При применении этравирина в комбинации с ралтегравиром или маравироком какие-либо данные, выходящие за рамки данных о взаимодействиях между лекарственными средствами, отсутствуют.

Реакции со стороны кожи тяжелой степени и реакции гиперчувствительности

При применении этравирина отмечались тяжёлые нежелательные реакции со стороны кожи. В клинических исследованиях отмечались редкие сообщения о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и мультиформной эритемы (с частотой <0,1%). При развитии тяжёлых реакций со стороны кожи терапию препаратом Интеленс следует отменить.

Клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития реакций со стороны кожи у пациентов с кожными реакциями, связанными с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), в анамнезе. Следует соблюдать осторожность у таких пациентов, в особенности если эти реакции носили тяжёлый характер. При применении этравирина отмечались случаи тяжёлых реакций гиперчувствительности, включая DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой) и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях – со смертельными исходами. DRESS-синдром характеризуется сыпью, лихорадкой, эозинофилией и системными проявлениями (включая, но не ограничиваясь: тяжёлая сыпь, либо сыпь с лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллёзные поражения, очаги поражения ротовой полости, конъюнктивит, гепатит и эозинофилия). Как правило, он развивается примерно через 3 – 6 недель, а исход в большинстве случаев носит благоприятный характер при условии отмены лечения и начала терапии кортикостероидами.

Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае развития тяжёлой сыпи или реакций гиперчувствительности. При диагностике реакций гиперчувствительности во время терапии препаратом Интеленс необходимо немедленно её отменить.

Задержка в отмене препарата Интеленс после выявления сыпи тяжелой степени может вызвать реакцию, угрожающую жизни пациента.

Пациентам, прекратившим терапию препаратом Интеленс в связи с реакциями гиперчувствительности, возобновлять её не следует.

Сыпь

При применении этравирина описаны случаи возникновения сыпи. Чаще всего кожная сыпь бывает легкой или умеренно выраженной, возникает на второй неделе терапии и редко наблюдается после 4-й недели. В большинстве случаев такая сыпь не требует специального лечения и обычно исчезает через 1 – 2 недели на фоне продолжающегося лечения. При назначении препарата Интеленс женщинам следует помнить о более высокой частоте развития сыпи у женщин.

Дети

Для детей, которые не могут проглотить таблетки целиком, таблетки могут быть растворены в жидкости. Такую возможность следует рассматривать только в том случае, если ребенок скорее всего сможет принять полную дозу таблеток, растворенных в жидкости. Важность приема полной дозы должна быть обозначена как для ребенка, так и для лица, осуществляющего за ним уход, чтобы избежать слишком низкой экспозиции и снижения вирусологического ответа. В случае сомнения в том, что ребенок примет полную дозу таблеток, растворенных в жидкости, следует рассмотреть терапию другим антиретровирусным препаратом.

Пожилые пациенты

Опыт применения препарата Интеленс у пожилых пациентов ограничен: в III фазе клинических исследований 6 пациентов в возрасте 65 лет или старше и 53 пациента в возрасте 56 – 64 лет получали терапию этравирином. Нежелательные реакции у пациентов старше 55 лет были схожи с теми, что наблюдались у более молодых пациентов.

Беременность

Учитывая повышенную экспозицию этравирина во время беременности, следует соблюдать осторожность при лечении беременных, которым требуется сопутствующая лекарственная терапия или имеются сопутствующие заболевания, которые могут привести к дополнительному повышению экспозиции этравирина.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью, а также обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Возможны эффекты в отношении экспозиции несвязанного препарата (что не изучено) и, таким образом, следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Применение этравирина не изучалось у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени

(класс С по шкале Чайлд-Пью), в связи с чем назначение препарата пациентам с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С
Следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс у пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, в связи с ограниченными данными по применению этравирина у данной группы пациентов. Нельзя исключить вероятное увеличение риска повышения активности печеночных ферментов.

Масса тела и метаболические показатели

При проведении антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. Данные изменения могут быть отчасти связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях было получено подтверждение влияния терапии на концентрацию липидов, в то время как доказательства связи между применением какого-либо определенного препарата и увеличением массы тела отсутствуют. Для мониторинга концентраций липидов и глюкозы в плазме крови рекомендуется использовать утвержденные руководства по терапии ВИЧ. Нарушения липидного обмена следует лечить клинически подходящим способом.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или латентные оппортунистические инфекции, которая может проявляться ухудшением клинического состояния и усилением имеющихся симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Имеются сообщения о возникновении аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета. Срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза является многофакторной (появление остеонекроза может быть вызвано в том числе применением глюкокортикостероидов, употреблением алкоголя, сильной иммуносупрессией, высоким индексом массы тела), имеются сообщения о случаях остеонекроза особенно у пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции и/или пациентов, находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах или болевое ограничение в движениях.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Одновременный прием этравирина и комбинации типранавир/ритонавир не рекомендуется из-за значительного фармакокинетического взаимодействия (76% снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) этравирина), что может существенно изменить вирусологический ответ на терапию этравирином. Одновременный прием этравирина с даклатасвиром, атазанавиром/кобицистатом или дарунавиром/кобицистатом не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, влияющие на концентрацию этравирина в плазме

Этравирин метаболизируется системой цитохрома P450 CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, а его метаболиты подвергаются глюкуронированию под влиянием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы. Лекарственные средства, индуцирующие изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могут повышать клиренс этравирина, вследствие чего снижается его концентрация в плазме. Одновременное применение препарата Интеленс и препаратов, которые ингибируют изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, может снижать клиренс этравирина и повышать его концентрацию в плазме.

Лекарственные средства, на метаболизм которых влияет этравирин

Этравирин является слабым индуктором изофермента CYP3A4. Одновременное применение препарата Интеленс и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментом CYP3A4, может приводить к снижению концентраций таких препаратов в

плазме и, следовательно, ослаблять или укорачивать их терапевтические эффекты. Кроме того, этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19.

Этравирин также является слабым ингибитором Р-гликопротеина.

Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP2C9 или CYP2C19 или транспортируются с помощью Р-гликопротеина, может повышать концентрацию таких препаратов в плазме и, следовательно, усиливать или пролонгировать их терапевтические или побочные эффекты.

Известные и теоретические взаимодействия с отдельными препаратами антиретровирусной терапии и других групп представлены в таблице ниже. Эта таблица не является всеобъемлющей.

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между этравирин и сопутствующими лекарственными средствами перечислены ниже (повышение указано как «↑», снижение как «↓», отсутствие изменений как «↔», отсутствие данных как н/о).

Лекарственные препараты	Влияние на концентрации препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90% доверительный интервал (ДИ); 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ		
Препараты антиретровирусной терапии		
<i>Нуклеотидные / нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Диданозин 400 мг 1 раз в сутки	<u>Диданозин</u> AUC ↔ 0,99 (0,79 – 1,25) C _{min} н/о C _{max} ↔ 0,91 (0,58 – 1,42) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,11 (0,99 – 1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93 – 1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02 – 1,32)	Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики диданозина и этравирина. Препарат Интеленс и диданозин могут применяться без коррекции доз.

Тенофовира дизопроксил 245 мг 1 раз в сутки ^b	Тенофовир AUC ↔ 1,15 (1,09 – 1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13 – 1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04 – 1,27) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,81 (0,75 – 0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73 – 0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75 – 0,88)	Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики тенофовира и этравирина. Препарат Интеленс и тенофовир могут применяться без коррекции доз.
Другие НИОТ	Не изучалось, но не ожидается взаимодействий, учитывая основной почечный путь выведения других НИОТ (например, абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, ставудина и зидовудина).	Этравирин может применяться с этими НИОТ без коррекции доз.
ННИОТ		
Эфавиренз Невирапин Рилпивириин	Продemonстрировано, что комбинирование двух ННИОТ не приносит дополнительной пользы. При совместном применении этравирина с эфавирензом или невирапином может наблюдаться значительное снижение концентрации этравирина в плазме и потеря терапевтического эффекта этравирина. Совместное применение этравирина и рилпивирина может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме и потере его	Препарат Интеленс не рекомендуется применять совместно с другими ННИОТ.

	терапевтического эффекта.	
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира в низкой дозе)</i>		
Индинавир	При совместном применении этравирина с индинавиром может отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потеря его терапевтического эффекта.	Препарат Интеленс не рекомендуется применять совместно с индинавиром.
Нелфинавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что этравирин повысит концентрацию нелфинавира в плазме.	Препарат Интеленс не рекомендуется применять совместно с нелфинавиром.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах</i>		
Атазанавир / ритонавир 300 / 100 мг 1 раз в сутки	<u>Атазанавир</u> AUC ↓ 0,86 (0,79 – 0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55 – 0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89 – 1,05) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,30 (1,18 – 1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12 – 1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17 – 1,44)	Препарат Интеленс и комбинация атазанавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Дарунавир / ритонавир 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Дарунавир</u> AUC ↔ 1,15 (1,05 – 1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90 – 1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01 – 1,22) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54 – 0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44 – 0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57 – 0,82)	Препарат Интеленс и комбинация дарунавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Фосампренавир / ритонавир	<u>Ампренавир</u> AUC ↑ 1,69 (1,53 – 1,86)	При совместном применении с препаратом

700 / 100 мг 2 раза в сутки	$C_{\min} \uparrow 1,77 (1,39 - 2,25)$ $C_{\max} \uparrow 1,62 (1,47 - 1,79)$ <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$	Интеленс может потребоваться снижение доз в комбинациях ампренавир / ритонавир и фосампренавир / ритонавир. Для снижения доз может рассматриваться применение раствора для приёма внутрь.
Лопинавир / ритонавир (в таблетках) 400 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Лопинавир</u> $AUC \leftrightarrow 0,87 (0,83 - 0,92)$ $C_{\min} \downarrow 0,80 (0,73 - 0,88)$ $C_{\max} \leftrightarrow 0,89 (0,82 - 0,96)$ <u>Этравирин</u> $AUC \downarrow 0,65 (0,59 - 0,71)$ $C_{\min} \downarrow 0,55 (0,49 - 0,62)$ $C_{\max} \downarrow 0,70 (0,64 - 0,78)$	Препарат Интеленс и комбинация лопинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Саквинавир / ритонавир 1000 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Саквинавир</u> $AUC \leftrightarrow 0,95 (0,64 - 1,42)$ $C_{\min} \downarrow 0,80 (0,46 - 1,38)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,00 (0,70 - 1,42)$ <u>Этравирин</u> $AUC \downarrow 0,67 (0,56 - 0,80)$ $C_{\min} \downarrow 0,71 (0,58 - 0,87)$ $C_{\max} \downarrow 0,63 (0,53 - 0,75)$	Препарат Интеленс и комбинация саквинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Типранавир / ритонавир 500 / 200 мг 2 раза в сутки	<u>Типранавир</u> $AUC \uparrow 1,18 (1,03 - 1,36)$ $C_{\min} \uparrow 1,24 (0,96 - 1,59)$ $C_{\max} \uparrow 1,14 (1,02 - 1,27)$ <u>Этравирин</u> $AUC \downarrow 0,24 (0,18 - 0,33)$ $C_{\min} \downarrow 0,18 (0,13 - 0,25)$ $C_{\max} \downarrow 0,29 (0,22 - 0,40)$	Не рекомендуется совместное применение комбинации типранавир / ритонавир и препарата Интеленс.

Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом		
Атазанавир / кобицистат	Взаимодействия не изучались. При совместном применении	Не рекомендуется совместное применение
Дарунавир / кобицистат	этравирина с комбинацией атазанавир / кобицистат или комбинацией дарунавир / кобицистат может снижаться концентрация ингибитора протеазы и/или кобицистата в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.	препарата Интеленс с комбинацией атазанавир / кобицистат или комбинацией дарунавир / кобицистат.
Блокаторы CCR5 рецепторов		
Маравирок 300 мг 2 раза в сутки	<u>Маравирок</u> AUC ↓ 0,47 (0,38 – 0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53 – 0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28 – 0,57)	Рекомендованная доза маравирока при совместном применении с препаратом Интеленс в присутствии ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампренавир
Маравирок / дарунавир/ ритонавир 150 / 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Маравирок*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57 – 3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51 – 6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20 – 2,60) * По сравнению с маравироком 150 мг 2 раза в сутки.	/ ритонавир, применять которую в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекция дозы препарата Интеленс не требуется.
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид 90 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Концентрация энфувиртида не	При совместном применении препарата Интеленс и энфувиртида взаимодействия не

	изучалась, влияния не ожидается.	ожидаются.
	* По данным анализа популяционной фармакокинетики.	
<i>Ингибиторы интегразы ВИЧ</i>		
Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки	<u>Долутегравир</u> AUC ↓ 0,29 (0,26 – 0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09 – 0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43 – 0,54) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Этравирин значительно снижает концентрации долутегравира в плазме. Влияние этравирина на концентрацию долутегравира в плазме снижалось посредством совместного применения комбинаций дарунавир / ритонавир или лопинавир / ритонавир, и предполагается, что оно также может снижаться под воздействием комбинации атазанавир / ритонавир.
Долутегравир + дарунавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутегравир</u> AUC ↓ 0,75 (0,69 – 0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52 – 0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78 – 1,00) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Препарат Интеленс можно применять в комбинации с долутегравиром только в случае одновременного применения комбинаций: атазанавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир или лопинавир / ритонавир. Такие комбинации можно использовать без коррекции дозы.
Долутегравир + лопинавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 400 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутегравир</u> AUC ↔ 1,11 (1,02 – 1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13 – 1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02 – 1,13) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Ралтегравир	<u>Ралтегравир</u>	Препарат Интеленс и

400 мг 2 раза в сутки	AUC ↓ 0,90 (0,68 – 1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34 – 1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68 – 1,15) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,10 (1,03 – 1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10 – 1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97 – 1,12)	раalteгравир могут применяться без коррекции доз.
-----------------------	---	--

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Дигоксин 0,5 мг однократно	<u>Дигоксин</u> AUC ↑ 1,18 (0,90 – 1,56) C_{min} н/о C_{max} ↑ 1,19 (0,96 – 1,49)	Препарат Интеленс и дигоксин могут применяться без коррекции доз. Рекомендуется наблюдать за концентрацией дигоксина при одновременном применении с препаратом Интеленс.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат Интеленс будет снижать концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме.	Требуется соблюдать осторожность; по мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с препаратом Интеленс.

АНТИБИОТИКИ

Азитромицин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных взаимодействий между азитромицином и препаратом	Препарат Интеленс и азитромицин могут применяться без коррекции доз.
-------------	--	---

	Интеленс.	
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	<u>Кларитромицин</u> AUC ↓ 0,61 (0,53 – 0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38 – 0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57 – 0,77) <u>14-гидрокси-кларитромицин</u> AUC ↑ 1,21 (1,05 – 1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90 – 1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13 – 1,56) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,42 (1,34 – 1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36 – 1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38 – 1,56)	Концентрация кларитромицина в плазме снижалась под воздействием этравирин; однако, концентрация активного метаболита, 14-гидрокси- кларитромицина, возрастала. Поскольку 14- гидрокси-кларитромицин обладает сниженной активностью против <i>Mycobacterium avium</i> <i>complex</i> (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена; следовательно, для лечения MAC необходимо рассмотреть альтернативные кларитромицину препараты.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат Интеленс, будет повышать концентрацию варфарина в плазме.	При совместном применении варфарина и препарата Интеленс рекомендуется наблюдать за международным нормализованным отношением (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что карбамазепин,	Комбинация не рекомендуется.

Фенитоин	фенобарбитал и фенитоин будут снижать концентрацию этравирина в плазме.	
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Флуконазол 200 мг однократно утром	<u>Флуконазол</u> $AUC \leftrightarrow 0,94 (0,88 - 1,01)$ $C_{min} \leftrightarrow 0,91 (0,84 - 0,98)$ $C_{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85 - 1,00)$ <u>Этравирин</u> $AUC \uparrow 1,86 (1,73 - 2,00)$ $C_{min} \uparrow 2,09 (1,90 - 2,31)$ $C_{max} \uparrow 1,75 (1,60 - 1,91)$	Препарат Интеленс и флуконазол могут применяться без коррекции доз.
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Взаимодействие не изучалось. <u>Позаконазол</u> , мощный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирина в плазме. <u>Итраконазол</u> и <u>кетоконазол</u> являются мощными ингибиторами, а также субстратами CYP3A4. Совместное системное применение итраконазола или кетоконазола и этравирина может повышать концентрацию этравирина в плазме. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола в плазме может снижаться под воздействием этравирина.	Препарат Интеленс и эти противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз.
Вориконазол 200 мг 2 раза в сутки	<u>Вориконазол</u> $AUC \uparrow 1,14 (0,88 - 1,47)$ $C_{min} \uparrow 1,23 (0,87 - 1,75)$ $C_{max} \downarrow 0,95 (0,75 - 1,21)$	Препарат Интеленс и вориконазол могут применяться без коррекции доз.

	<u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,36 (1,25 – 1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41 – 1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16 – 1,38)	
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ		
Артеметер / люмефантрин 80 / 480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	<u>Артеметер</u> AUC ↓ 0,62 (0,48 – 0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67 – 1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55 – 0,94) <u>Дигидроартемизинин</u> AUC ↓ 0,85 (0,75 – 0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71 – 0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71 – 0,99) <u>Люмефантрин</u> AUC ↓ 0,87 (0,77 – 0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83 – 1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94 – 1,23) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,10 (1,06 – 1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04 – 1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06 – 1,17)	При совместном применении препарата Интеленс и комбинации артеметер / люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомалярийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артеметера и его активного метаболита дигидроартемизинина в плазме, может приводить к снижению противомалярийной эффективности. Коррекции дозы препарата Интеленс не требуется.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирин в плазме. Препарат Интеленс следует применять в комбинации с бустированным ингибитором	Комбинация не рекомендуется.

	протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано.	
Рифабутин 300 мг 1 раз в сутки	При совместном применении с бустированным ингибитором протеазы: Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. Согласно историческим данным можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазме, а также повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Без совместного применения с бустированным ингибитором протеазы (что не является рекомендованным показанием к применению этравирина): <u>Рифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,75 – 0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66 – 0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78 – 1,03) <u>25-О-дезацетилрифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,74 – 0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70 – 0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72 – 1,00) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54 – 0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56 – 0,74)	Комбинацию препарата Интеленс с бустированным ингибитором протеазы и рифабутином следует применять с осторожностью, учитывая риск снижения концентрации этравирина и повышения концентрации рифабутина и 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Рекомендуется тщательное наблюдение за вирусологическим ответом и связанными с рифабутином нежелательными реакциями. Следует изучить информацию о применяемом бустированном ингибиторе протеазы, чтобы правильно скорректировать дозу рифабутина.

	$C_{\max} \downarrow 0,63 (0,53 - 0,74)$	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
Диазепам	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этраvirин будет повышать концентрацию диазепама в плазме.	Следует рассмотреть альтернативу диазепаму.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системно)	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что дексаметазон будет снижать концентрацию этраvirина в плазме.	Дексаметазон (системно) следует применять с осторожностью или рассмотреть альтернативные препараты, особенно для длительного применения.
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в сутки	<u>Этинилэстрадиол</u> $AUC \uparrow 1,22 (1,13 - 1,31)$ $C_{\min} \leftrightarrow 1,09 (1,01 - 1,18)$ $C_{\max} \uparrow 1,33 (1,21 - 1,46)$ <u>Норэтиндрон</u> $AUC \leftrightarrow 0,95 (0,90 - 0,99)$ $C_{\min} \downarrow 0,78 (0,68 - 0,90)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,05 (0,98 - 1,12)$ <u>Этраvirин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$	Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и / или прогестерона и препарата Интеленс может применяться без коррекции доз.
ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С		
Рибавирин	Взаимодействие не изучалось, но не ожидается лекарственных взаимодействий, учитывая почечный путь выведения	Комбинация препарата Интеленс и рибавирина может применяться без коррекции доз.

	рибавирина.	
Даклатасвир	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира.	Совместное применение препарата Интеленс и даклатасвира не рекомендуется.
Элбасвир / grazoprevir	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина и комбинации элбасвир / grazoprevir может снижаться концентрация элбасвира и grazoprevira, приводя к снижению их терапевтического эффекта.	Совместное применение противопоказано.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Препараты зверобоя (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препараты зверобоя будут снижать концентрацию этравирина в плазме.	Комбинация не рекомендуется.
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)		
Аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки	<u>Аторвастатин</u> AUC ↓ 0,63 (0,58 – 0,68) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,04 (0,84 – 1,30) <u>2-гидрокси-аторвастатин</u> AUC ↑ 1,27 (1,19 – 1,36) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,76 (1,60 – 1,94) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,02 (0,97 – 1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02 – 1,19)	Комбинация препарата Интеленс и аторвастатина может применяться без коррекции доз, но может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа.

	$C_{\max} \leftrightarrow 0,97 (0,93 - 1,02)$ (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)	
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Взаимодействие не изучалось. Не ожидается взаимодействий между <u>правастатином</u> и препаратом <u>Интеленс</u>. <u>Ловастатин</u>, <u>розувастатин</u> и <u>симвастатин</u> являются субстратами CYP3A4, и при совместном применении с этравирином концентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может снизиться. <u>Флувастатин</u> и <u>розувастатин</u> метаболизируются CYP2C9 и при совместном применении с этравирином концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может повыситься.	Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,86 (0,76 – 0,97) $C_{\min}$ н/о $C_{\max}$ ↓ 0,94 (0,75 – 1,17)	Препарат Интеленс может применяться с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов без коррекции доз.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.	Следует соблюдать осторожность при совместном применении с системными иммуносупрессантами, т.к. при совместном применении с препаратом Интеленс

		возможно изменение концентраций циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг 1 раз в сутки.	<u>R(-) метадон</u> $AUC \leftrightarrow 1,06 (0,99 - 1,13)$ $C_{min} \leftrightarrow 1,10 (1,02 - 1,19)$ $C_{max} \leftrightarrow 1,02 (0,96 - 1,09)$ <u>S(+)-метадон</u> $AUC \leftrightarrow 0,89 (0,82 - 0,96)$ $C_{min} \leftrightarrow 0,89 (0,81 - 0,98)$ $C_{max} \leftrightarrow 0,89 (0,83 - 0,97)$ <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{min} \leftrightarrow^a$ $C_{max} \leftrightarrow^a$	По данным клинического статуса, во время и после совместного применения с препаратом Интеленс, изменение дозы метадона не требовалось.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)		
Силденафил 50 мг однократно Тадалафил Варденафил	<u>Силденафил</u> $AUC \downarrow 0,43 (0,36 - 0,51)$ C_{min} н/о $C_{max} \downarrow 0,55 (0,40 - 0,75)$ <u>N-десметилсилденафил</u> $AUC \downarrow 0,59 (0,52 - 0,68)$ C_{min} н/о $C_{max} \downarrow 0,75 (0,59 - 0,96)$	При совместном применении ингибиторов ФДЭ-5 и препарата Интеленс для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5.
АНТИАГРЕГАНТЫ		
Клопидогрел	По данным <i>in vitro</i> , этравирин ингибирует CYP2C19. Таким образом, этравирин может ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный	В качестве меры предосторожности совместное применение этравирина и клопидогрела не рекомендуется.

	метаболит, ингибируя CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиническая значимость данного взаимодействия не продемонстрирована.	
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки	<u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,41 (1,22 – 1,62) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,17 (0,96 – 1,43)	Препарат Интеленс может применяться с ингибиторами протонной помпы без коррекции доз.
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	<u>Пароксетин</u> AUC ↔ 1,03 (0,90 – 1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75 – 1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95 – 1,20) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,01 (0,93 – 1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98 – 1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96 – 1,15)	Препарат Интеленс может применяться с пароксетином без коррекции доз.

- Сравнение основано на данных исторического контроля.
- Исследование проводилось с применением тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки.

Примечание: в исследованиях лекарственных взаимодействий использовались различные лекарственные формы и/или дозы этравирина, которые приводили к одинаковой концентрации этравирина в плазме и, следовательно, взаимодействия, релевантные для одной лекарственной формы, релевантны для других.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В качестве общего правила при выборе антиретровирусного препарата для терапии ВИЧ инфекции у беременных женщин и, как следствие, снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, данные, полученные на животных, также как и клинический опыт

применения у беременных женщин должны быть приняты во внимание для оценки безопасности для плода.

Проникновение через плаценту наблюдалось у беременных крыс, но неизвестно, существует ли трансфер этравирина через плаценту у беременных женщин. Исследования на животных не показали прямого или косвенного вредного воздействия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родоразрешения или постнатального развития. На основании данных, полученных на животных, риск пороков развития у людей маловероятен. Клинические данные не вызывают беспокойства по поводу безопасности, но они крайне ограничены.

Лактация

Этравирин выделяется с грудным молоком у человека.

В качестве общего правила матерям, инфицированным ВИЧ, не рекомендуется грудное вскармливание детей ни при каких обстоятельствах во избежание передачи ВИЧ-инфекции.

Фертильность

В настоящее время нет данных о влиянии этравирина на фертильность человека. В исследованиях у крыс не было выявлено влияния на спаривание или фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Интеленс оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Исследований влияния препарата Интеленс на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Нежелательные реакции, такие как сонливость и головокружение, о которых сообщалось у пациентов, применявших этравирин, должны быть приняты во внимание при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми (частота $\geq 10\%$) нежелательными реакциями всех степеней тяжести, о которых сообщалось в связи с применением этравирина, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. В исследованиях III фазы частота прекращения лечения в связи с любой нежелательной реакцией у пациентов, применявших этравирин, была 7,2%. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводившая к отмене терапии, была сыпь.

Таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов, применявших этравин, перечислены в таблице ниже. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органными классами (СОК) и частотой. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Частоты возникновения нежелательных реакций определены как очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении этравина в клинических исследованиях и пострегистрационном наблюдении

Системно-органный класс (СОК)	Категория частоты	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов
	нечасто	снижение числа лейкоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	гиперчувствительность к препарату
	нечасто	синдром восстановления иммунитета
Нарушения метаболизма и питания	часто	сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия
Психические нарушения	часто	тревожность, бессонница, нарушения сна
	нечасто	спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль
	часто	периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость
	нечасто	судороги, обморок, тремор, гиперсомния, нарушение внимания

Нарушения со стороны органа зрения	часто	нечёткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	вертиго
Нарушения со стороны сердца	часто	инфаркт миокарда
	нечасто	фибрилляция предсердий, стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	часто	гипертензия
	редко	геморрагический инсульт ^а
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	одышка при физической нагрузке
	нечасто	бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	диарея, тошнота
	часто	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови
	нечасто	панкреатит, кровавая рвота, позывы на рвоту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)
	нечасто	гепатит, стеатоз печени, цитолитический гепатит, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	сыпь
	часто	ночная потливость, сухость кожи, пруриго
	нечасто	ангионевротический отек ^а , отек лица, гипергидроз
	редко	синдром Стивенса-Джонсона ^а , мультиформная эритема ^а

	очень редко	токсический эпидермальный некролиз ^а , DRESS-синдром ^б
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	утомляемость
	нечасто	заторможенность

^а Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, отличных от DUET-1 и DUET-2.

^б Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сыпь

Чаще всего кожная сыпь была легкой или умеренно выраженной, в целом являлась макулярной, макулопапулёзной или эритематозной, чаще всего возникала на второй неделе терапии и редко наблюдалась после 4-й недели. В большинстве случаев такая сыпь была самоограничивающейся и обычно исчезала через 1 – 2 недели на фоне продолжающегося лечения. Частота возникновения сыпи в группе этравирина в исследованиях DUET была выше у женщин, чем у мужчин (о возникновении сыпи степени 2 и выше сообщалось у 9 из 60 (15,0%) женщин и у 51 из 539 (9,5%) мужчин; об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 3 из 60 (5,0%) женщин и у 10 из 539 (1,9%) мужчин). Не отмечалось различий в степени тяжести в связи с половой принадлежностью или прекращения терапии из-за сыпи. Клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития реакций со стороны кожи у пациентов с кожными реакциями, связанными с ННИОТ, в анамнезе.

Метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут повышаться во время применения антиретровирусной терапии.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжёлым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Сообщалось также о случаях развития аутоиммунных заболеваний (например, болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита), но время начала заболевания варьировало более значительно, вплоть до многих месяцев с момента начала терапии.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска, распространённой ВИЧ-инфекцией или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Частота развития остеонекроза неизвестна.

Дети и подростки (в возрасте от 1 года до 18 лет)

Оценка безопасности у детей и подростков основана на двух исследованиях в одной группе. PIANO (TMC125-C213) – это исследование фазы II, в котором 101 пациент в возрасте от 6 до 18 лет, инфицированный ВИЧ-1 и ранее принимавший антиретровирусные препараты, применял препарат Интеленс в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. TMC125-C234/IMPAACT P1090 – это исследование фазы I/II, в котором 26 пациентов в возрасте от 1 до 6 лет, инфицированных ВИЧ-1 и ранее принимавших антиретровирусные препараты, применяли препарат Интеленс в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

В исследованиях PIANO и TMC125-C234/IMPAACT P1090 частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были сравнимы с таковыми во взрослой популяции. В исследовании PIANO о сыпи чаще сообщалось у лиц женского пола, чем у лиц мужского пола (сыпь степени тяжести ≥ 2 наблюдалась у 13/64 (20,3%) лиц женского пола и у 2/37 (5,4%) лиц мужского пола); об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 4/64 (6,3%) лиц женского пола и у 0/37 (0%) лиц мужского пола. Чаще сыпь была легкой или средней степени тяжести, макулярного/папулярного типа и появлялась на второй неделе терапии. Сыпь была в основном самоограничивающейся и в основном разрешалась в течение 1 недели на фоне продолжающейся терапии.

В пострегистрационном ретроспективном когортном исследовании, целью которого было обоснование долгосрочного профиля безопасности этравирина у ВИЧ-1 инфицированных детей и подростков, получавших этравирин с другими антиретровирусными препаратами (N=182), о синдроме Стивенса-Джонсона сообщалось с более высокой частотой (1%) по сравнению с частотой в клинических исследованиях у взрослых (<0,1%).

Другие особые группы пациентов

Пациенты, с коинфекцией вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С

Согласно результатам объединенного анализа данных исследований DUET-1 и DUET-2, частота нарушений функции печени была несколько выше у пациентов с коинфекцией, принимавших этравирин, в сравнении с пациентами с коинфекцией в группе плацебо. Препарат Интеленс должен применяться у этих пациентов с осторожностью.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г.Астана, ул. Амангельды Иманова, д. 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» www.nddackz

4.9. Передозировка

Данных о симптомах передозировки этравирина в настоящее время нет, однако, вероятно, что наиболее частые нежелательные реакции при приеме этравирина, такие как сыпь, диарея, тошнота и головная боль, будут наиболее частыми симптомами. Нет специфического антидота для лечения передозировки этравирином. Терапия передозировки препаратом Интеленс включает общие поддерживающие меры, в том числе наблюдение за жизненно важными параметрами и клиническим состоянием пациента. Поскольку этраvirин значительно связывается с белками, диализ вряд ли приведёт к значительному выведению действующего вещества.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ J05AG04

Механизм действия

Этраvirин является ННИОТ ВИЧ-1. Этраvirин связывается непосредственно с обратной транскриптазой и блокирует РНК-зависимую и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков этого фермента.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность in vitro

Этраvirин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 дикого типа в Т-клеточных линиях и первичной культуре клеток с медианой значений средней эффективной концентрации (EC₅₀) от 0,9 до 5,5 нмоль/л. Этраvirин обладает активностью в отношении широкого круга возбудителей ВИЧ-1 группы М (подтипы А, В, С, D, E, F, и G) и первичных изолятов ВИЧ-1 группы О, для которых значения EC₅₀ варьируют от 0,3 до 1,7 нмоль и от 11,5 до 21,7 нмоль, соответственно. Хотя этраvirин демонстрирует активность *in vitro* в отношении дикого типа ВИЧ-2 с медианой значений EC₅₀ от 5,7 до 7,2 мкмоль, лечение ВИЧ-2-инфекции этравирином не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных. Этраvirин сохраняет активность против штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ и/или

ингибиторам протеазы (ИП). В дополнение, этравирин демонстрирует кратное изменение $EC_{50} \leq 3$ против 60% из 6171 клинических изолятов, резистентных к ННИОТ.

Резистентность

Эффективность этравирина в отношении резистентности к другим ННИОТ в начале терапии в основном была проанализирована с этравирином, применявшимся в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (исследования DUET-1 и DUET-2). Усиленные ингибиторы протеазы, такие как дарунавир/ритонавир, показывают более высокий барьер резистентности по сравнению с другими классами антиретровирусных препаратов. Пограничное значение сниженной эффективности этравирина (>2 мутаций, связанных с этравирином, в начале терапии) применяется, когда этравирин используется в комбинации с усиленным ИП. Это пограничное значение может быть ниже при применении схемы комбинированной антиретровирусной терапии, которая не содержит усиленный ИП.

В исследованиях фазы III DUET-1 и DUET-2 мутациями, которые наиболее часто развивались у пациентов с вирусологической неудачей, принимавших схемы терапии, содержащие этравирин, были V108I, V179F, V179I, Y181C и Y181I и обычно возникали на фоне множества других мутаций, связанных с резистентностью к ННИОТ. Во всех других исследованиях, проведенных с этравирином у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, наиболее часто возникали следующие мутации: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C и H221Y.

Перекрестная резистентность

Не рекомендуется проводить лечение эфавирензом и/или невирапином у пациентов после вирусологической неудачи при применении этравирин-содержащих схем.

Клиническая эффективность и безопасность

Ранее принимавшие лечение взрослые пациенты

Регистрационные исследования

Доказательство эффективности этравирина основывается на данных, полученных в течение 48 недель в ходе фазы II клинических исследований DUET 1 и DUET 2. Эти клинические исследования были идентичны по дизайну; в ходе каждого исследования этравирин демонстрировал одинаковую эффективность. Приведенные ниже результаты являются сводными данными обоих исследований.

Характеристики исследования

Дизайн: рандомизированное (1:1), двойное слепое, плацебо-контролируемое.

Лечение: Этравирин по сравнению с плацебо в дополнение к фоновой терапии (ФТ), включающей дарунавир/ритонавир (DRV/r), выбранные исследователями Н(Т)ИОТ (нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы) и энфувиртид (ENF) по усмотрению.

Основные критерии включения:

- Вирусная нагрузка ВИЧ-1 в плазме > 5 000 копий РНК ВИЧ-1/мл на момент скрининга
- 1 или более мутаций, ассоциирующихся с резистентностью (МАР) к ННИОТ, на момент скрининга или исходя из предшествующего генотипического анализа (т.е., архивированная резистентность)
- 3 или более первичных мутаций на фоне терапии ИП на момент скрининга
- Стабильное получение антиретровирусной терапии по крайней мере в течение 8 недель

Стратификация: рандомизация была стратифицирована по применению ENF в рамках ФТ, предшествующему использованию дарунавира и вирусной нагрузке на момент скрининга. Вирусологический ответ был определен как достижение достоверно неопределяемой вирусной нагрузки (< 50 копий РНК ВИЧ-1/мл).

Обзор результатов эффективности

Сводные 48-недельные данные исследований DUET-1 и DUET-2

	Интеленс + ФТ N=599	Плацебо + ФТ N=604	Различия между типами терапии (ДИ 95%)
<i>Исходные характеристики</i>			
Медиана уровня РНК-ВИЧ-1 в плазме	4.8 log ₁₀ копий/мл	4.8 log ₁₀ копий/мл	
Медиана количества клеток CD4	99 x 10 ⁶ клеток/л	10 ⁹ x 10 ⁶ клеток/л	
<i>Клинические исходы</i>			
Подтвержденная не выявляемая вирусная нагрузка (< 50 копий РНК-			

ВИЧ-1/мл) ¹ п (%)			
Всего	363 (60.6%)	240 (39.7%)	20.9% (15.3%; 26.4%) ⁴
<i>De novo</i> ENF	109 (71.2%)	93 (58.5%)	12.8% (2.3%; 23.2%) ⁶
Не <i>de novo</i> ENF (Прочие)	254 (57.0%)	147 (33.0%)	23.9% (17.6%; 30.3%) ⁶
< 400 копий-РНК-ВИЧ-1/мл) ¹ п (%)	428 (71.5%)	286 (47.4%)	24.1% (18.7%; 29.5%) ⁴
log ₁₀ среднего изменения РНК-ВИЧ-1 от исходного уровня (log ₁₀ копий/мл) ²	-2.25	-1.49	-0.6 (-0.8; -0.5) ³
Среднее изменение количества клеток CD4 от исходного уровня (x 10 ⁶ /л) ²	+98.2	+72.9	24.4 (10.4; 38.5) ³
Любые СПИД-индикаторные заболевания и/или смерть п (%)	35 (5.8%)	59 (9.8%)	-3.9% (-6.9%; -0.9%) ⁵

1. Условные подстановки в соответствии с алгоритмом TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response - время до потери вирусологического ответа).
2. Условная подстановка: незавершение курса лечения (Non-completer) означает неблагоприятный исход (Failure) (NC = F).
3. Показатели разницы между методами лечения основаны на средних, определенных методом наименьших квадратов, согласно модели ковариационного анализа, включая факторы стратификации. Р величина < 0,0001 для среднего уменьшения уровня РНК ВИЧ 1; Р величина = 0,0006 для среднего изменения количества клеток CD4.
4. Доверительный интервал в рамках наблюдаемых различий в частоте объективного ответа; Р величина < 0,0001 согласно регрессионной логистической модели, включая факторы стратификации.
5. Доверительный интервал в рамках наблюдаемых различий в частоте объективного ответа; Р величина = 0,0408.

6. Доверительный интервал в рамках наблюдаемых различий в частоте объективного ответа; Р величина согласно тесту Кохрана-Мантеля-Хензеля с учетом факторов стратификации = 0,0199 для *de novo*, и < 0,0001 для не *de novo*.

Поскольку наблюдался существенный эффект взаимодействия между проводимой терапией и ENF, был проведен первичный анализ для двух ENF-страт (пациенты, повторно проходящие либо не проходящие терапию ENF, в сравнении с пациентами, проходящими терапию ENF *de novo*). Согласно сводному анализу данных, полученных в течение 48 недель в ходе исследований DUET-1 и DUET-2, результаты в группе пациентов, получающей этравирин были лучше, чем в группе пациентов, получающей плацебо, независимо от того, использовался ли ENF *de novo* ($p = 0,0199$) или нет ($p < 0,0001$). Результаты этого анализа (данные, полученные в течение 48 недель) по ENF-стратам показаны в таблице выше.

Гораздо меньшее количество пациентов в группе, получающей этравирин, достигло клинической конечной точки (СПИД определяющее заболевание и/или смертельный исход) по сравнению с группой, принимающей плацебо ($p = 0,0408$).

Подгрупповой анализ вирусологического ответа (определен, как вирусная нагрузка < 50 копий РНК ВИЧ 1/мл) на 48-й неделе на основании исходной вирусной нагрузки и исходного количества клеток CD4 (сводные данные DUET), представлен в таблице ниже.

Сводные данные исследований DUET-1 и DUET-2

Подгруппы	Доля пациентов с количеством РНК-ВИЧ-1 < 50 копий/мл на неделе 48	
	Этравирин + ФТ N=599	Плацебо + ФТ N=604
Исходный уровень РНК-ВИЧ-1		
< 30000 копий/мл	75.8%	55.7%
≥ 30000 и < 100000 копий/мл	61.2%	38.5%
≥ 100000 копий/мл	49.1%	28.1%
Исходное количество клеток CD4 (x 10 ⁶ /л)		
< 50	45.1%	21.5%
≥ 50 и < 200	65.4%	47.6%
≥ 200 и < 350	73.9%	52.0%
≥ 350	72.4%	50.8%

Примечание: Замещение данных проводилось по алгоритму TLOVR (TLOVR – Время до потери вирусологического ответа).

Анализ взаимосвязи исходного генотипа или фенотипа и вирусологического исхода

В исследованиях DUET-1 и DUET-2 присутствие на исходном уровне 3-х и более следующих мутаций: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A и G190S (МАР к этравирину) было ассоциировано со снижением вирусологического ответа на этравирин (см. таблицу ниже). Эти индивидуальные мутации возникали в присутствии других МАР к ННИОТ. V179F никогда не присутствовала без Y181C.

Выводы о значимости отдельных мутаций или сочетаний мутаций подлежат изменению при получении дополнительных данных; рекомендуется всегда обращаться к актуальным системам интерпретации для анализа результатов теста на резистентность.

Доля пациентов с количеством копий РНК ВИЧ 1 < 50/мл на 48-й неделе в соответствии с исходным количеством МАР к этравирину среди пациентов без вирусологической неудачи, исключенных из объединенных исследований DUET-1 и DUET-2

Исходное количество МАР к Этравирину*	Группы пациентов, получающие этравирин N = 549	
	Повторное применение ENF/ ENF не применялся	De novo ENF
Все диапазоны	63.3% (254/401)	78.4% (109/139)
0	74.1% (117/158)	91.3% (42/46)
1	61.3% (73/119)	80.4% (41/51)
2	64.1% (41/64)	66.7% (18/27)
≥ 3	38.3% (23/60)	53.3% (8/15)
Все диапазоны	Группы пациентов, получающие плацебо N = 569	
	37.1% (147/396)	64.1% (93/145)

* МАР к этравирину = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Примечание: все пациенты, участвовавшие в исследованиях DUET, получали фоновую терапию, включающую дарунавир/rtv, выбранные исследователями НИОТ и энфувиртид по усмотрению.

Наличие единичной мутации K103N, которая являлась наиболее распространенной мутацией к ННИОТ в исследованиях DUET-1 и DUET-2 на исходном уровне, не рассматривалось как мутация, ассоциирующаяся с резистентностью к этравирину. Более того, наличие этой единичной мутации не влияло на ответ в группе пациентов, получающей этравирин. Необходимы дополнительные сведения, чтобы сделать вывод относительно влияния K103N в случаях, когда она сопровождается другими мутациями к ННИОТ.

Данные исследований DUET позволяют предположить, что исходная кратность изменений (КИ) ЕС₅₀ этравирин являлась прогностическим фактором вирусологического исхода; при этом наблюдалось постепенное снижение ответов выше значений КИ 3 и КИ 13.

Подгруппы КИ основаны на избранных категориях пациентов, участвовавших в исследованиях DUET-1 и DUET-2, и не служат для обозначения итоговых допустимых пределов клинической чувствительности к этравирину.

Поисковое исследование прямого сравнения с ингибитором протеазы у пациентов, ранее не получавших ингибиторы протеазы (исследование TMC125 C227)

TMC125 C227 — это поисковое, рандомизированное, открытое, контролируемое активным препаратом сравнения исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность этравирин в схеме лечения, которая не утверждена в рамках текущего показания к применению. В исследовании TMC125 C227 этравирин (N = 59) применялся совместно с 2-мя НИОТ, выбранными исследователями (т.е., без ИП, усиленного ритонавиром), и проводилось сравнение с комбинацией ИП и 2-х НИОТ, выбранной исследователями (N = 57). Исследуемая группа включала в себя пациентов, ранее не получавших ИП, получавших ННИОТ и имеющих признаки резистентности к ННИОТ.

На 12-й неделе вирусологический ответ был выше в контрольной группе, получавшей ИП (2,2 log₁₀ копий/мл относительно исходного уровня; n = 53) по сравнению с группой, получавшей этравирин (1,4 log₁₀ копий/мл относительно исходного уровня; n = 40). Разница между группами лечения была статистически значимой.

Учитывая результаты этих исследований, этравирин не рекомендуется использовать в комбинации с Н(т)ИОТ только для лечения пациентов, у которых наблюдалось отсутствие вирусологического ответа на фоне терапии, содержащей ННИОТ и Н(т)ИОТ.

Дети

Ранее получавшие терапию дети (в возрасте от 6 до 18 лет)

PIANO – это несравнительное исследование фазы II, в котором оценивалась фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность этравирина у 101 пациента с инфекцией ВИЧ 1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 6 до 18 лет, с массой тела не менее 16 кг. В исследование включались пациенты, получающие стабильную, но вирусологически неэффективную антиретровирусную терапию, с подтвержденной вирусной нагрузкой в плазме ≥ 500 копий РНК ВИЧ 1/мл. Требовалось наличие чувствительности вируса к этравирину на момент скрининга. Среднее исходное содержание РНК ВИЧ 1 в плазме составляло $3,9 \log_{10}$ копий/мл; среднее исходное количество клеток CD4 составляло 385×10^6 клеток/л.

Вирусологические ответы (в популяции назначенного лечения [ITT] в соответствии с алгоритмом TLOVR), изменения вирусной нагрузки в $\log_{10}$ от исходного уровня (NC = F) и изменения процента и количества клеток CD4 от исходного уровня (NC = F) на Неделе 24 в исследовании TMC125-C213 и в пуле исследований DUET

Исследование	TMC125-C213	TMC125-C213	TMC125-C213	Пул исследований DUET
Возраст на скрининге	с 6 до < 12 лет	с 12 до < 18 лет	с 6 до < 18 лет	≥ 18 лет
Терапевтическая группа	Этравирин N=41	Этравирин N=60	Этравирин N=101	Этравирин N=599
Вирусологические показатели				
Вирусная нагрузка < 50 копий/мл на 24-й неделе, n (%)	24 (58.5)	28 (46.7)	52 (51.5)	363 (60.6)
Вирусная нагрузка < 400 копий/мл на 24-й неделе, n (%)	28 (68.3)	38 (63.3)	66 (65.3)	445 (74.3)
Снижение $\geq 1 \log_{10}$ относительно исходного уровня на 24-й неделе, n (%)	26 (63.4)	38 (63.3)	64 (63.4)	475 (79.3)
Изменение вирусной нагрузки $\log_{10}$	-1.62 (0.21) -1.68	-1.44 (0.17) -1.68 (-4.0; 0.7)	-1.51 (0.13) -1.68 (-4.3; 0.9)	-2.37 (0.05) -2.78 (-4.6; 1.4)

(копий/мл) относительно исходного уровня на 24-й неделе, среднее значение (SE - standard error - стандартная ошибка среднего) и медиана (размах)	(-4.3; 0.9)			
Иммунологические показатели				
Изменение количества клеток CD4 относительно исходного уровня ($\times 10^6$ клеток/л), среднее значение (SE) и медиана (размах)	125 (33.0) 124 (-410; 718)	104 (17.5) 81 (-243; 472)	112 (16.9) 108 (-410; 718)	83.5 (3.64) 77.5 (-331; 517)
Изменение процентного содержания CD4 относительно исходного уровня, медиана (размах)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = количество пациентов с имеющимися данными, n = количество наблюдений

На 48-й неделе 53,5% всех пациентов детского возраста достигли достоверно неопределяемой вирусной нагрузки < 50 копий РНК ВИЧ 1/мл согласно алгоритму TLOVR. Доля пациентов детского возраста с нагрузкой < 400 копий РНК ВИЧ 1/мл составила 63,4%. Среднее изменение содержания РНК ВИЧ 1 в плазме от исходной точки до 48-й недели составило $1.53 \log_{10}$ копий/мл, а среднее увеличение количества клеток CD4 относительно исходного уровня составило 156×10^6 клеток/мл.

Педиатрические пациенты, ранее принимавшие лечение (от 1 года до менее 6 лет)

ТМС125 С234/ИМРААСТ Р1090 — это исследование фазы I/II, в котором оценивалась фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность препарата Интеленс у 20 пациентов с инфекцией ВИЧ 1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 2 до 6 лет (когорты I), и у 6 пациентов с инфекцией ВИЧ 1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 1 до 2 лет (когорты II). В когорте III (от ≥ 2 месяцев до < 1 года) не было включено ни одного пациента. В исследование включались

пациенты, получающие вирусологически неэффективную антиретровирусную терапию на протяжении по крайней мере 8 недель, или прервавшие лечение по крайней мере на 4 недели с отсутствием вирусологического ответа в анамнезе на фоне антиретровирусной терапии, с подтвержденной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ 1 более 1 000 копий/мл, при условии отсутствия признаков фенотипической резистентности к этравирину на момент скрининга. В таблице ниже приведены результаты вирусологического ответа, полученные в исследовании TMC125 C234 / IMPAACT P1090.

Вирусологические ответы (одномоментный анализ FDA (Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в ИТТ-популяции*) на 48-й неделе в рамках исследования TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Когорта I ≥ 2 до < 6 лет (N = 20)	Когорта II ≥ 1 до < 2 лет (N = 6)
Исходные значения		
Плазменные значения РНК ВИЧ-1	4.4 log ₁₀ копий/мл	4.4 log ₁₀ копий/мл
Среднее количество клеток CD4+	817.5 x 10 ⁶ клеток/л	1 491.5 x 10 ⁶ клеток/л
Средний исходный уровень клеток CD4+ в процентах	(27.6%)	(26.9%)
Неделя 48		
Вирусологический ответ (вирусная нагрузка в плазме РНК ВИЧ-1 < 400 копий/мл)	16/20 (80.0%)	1/6 (16.7%)
Среднее изменение уровня РНК ВИЧ-1 в плазме от исходного к неделе 48	-2.31 log ₁₀ копий/мл	-0.665 log ₁₀ копий/мл
Среднее изменение количества клеток CD4+ от исходного	298.5 x 10 ⁶ клеток/л (5.15%)	0 x 10 ⁶ клеток/л (-2.2%)

N = количество пациентов в каждой группе.

* Одномоментный анализ FDA по назначенному лечению.

Анализ подгрупп показал, что у пациентов от 2 до 6 лет вирусологический ответ [< 400 копий РНК ВИЧ/мл] составил 100,0 % [6/6] в случае, если они проглатывали таблетку этравирина целиком, 100% [4/4], если они принимали этравирин как в виде раствора, так и целиком, и 60% [6/10], если они принимали этравирин в виде раствора. Среди 4-х пациентов, которые не продемонстрировали вирусологический ответ и принимали этравирин в растворе, у 3-х наблюдалось отсутствие вирусологического ответа и недостаточная приверженность терапии, и один прекратил лечение до 48-й недели по соображениям безопасности.

Европейское агентство лекарственных средств предоставило отсрочку обязательства по предоставлению результатов исследований применения препарата Интеленс в одной или более подгрупп пациентов детского возраста, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в соответствии с решением в рамках плана педиатрических исследований (ППИ), по утвержденному показанию к применению (см. раздел 4.2 для получения информации по применению у пациентов детского возраста).

Беременность и послеродовой период

Оценка этравирина (200 мг два раза в день) в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами в исследовании 15-ти беременных женщин во время второго и третьего триместра беременности и в послеродовой период показала, что суммарная экспозиция этравирина обычно была выше во время беременности, чем в послеродовой период, что было менее характерно для экспозиции несвязанного этравирина (см. раздел 5.2). В этом исследовании не было выявлено никаких новых клинически значимых данных по безопасности у матерей и новорожденных.

5.2. Фармакокинетические свойства

Характеристики фармакокинетики этравирина изучались у взрослых здоровых добровольцев и у взрослых и детей с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших лечение. Концентрация этравирина в плазме была немного ниже (35 – 50%) у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 по сравнению со здоровыми добровольцами.

Расчётные параметры популяционной фармакокинетики этравирина 200 мг 2 раза в сутки у взрослых с инфекцией ВИЧ-1 (объединённые данные исследований фазы III на неделе 48)*

Параметр	
	N = 575
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC _{12 ч.}) (нг*ч/мл)	
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	4 522 ± 4 710
Медиана (диапазон)	4 380 (458 – 59 084)
Начальная концентрация препарата в крови (C ₀ ч.) (нг/мл)	
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	297 ± 391
Медиана (диапазон)	298 (2 – 4 852)

* Все пациенты с инфекцией ВИЧ-1, включённые в клинические исследования фазы III, получали комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки в качестве базовой терапии. Таким образом, расчётные параметры фармакокинетики, указанные в таблице, учитывают снижение параметров фармакокинетики этравирина при одновременном применении этравирина и комбинации дарунавир/ритонавир.

Примечание: средняя скорректированная по связыванию с белками EC₅₀ для клеток MT4, инфицированных ВИЧ-1/ПВ *in vitro*, составляет 4 нг/мл.

Абсорбция

Внутривенная форма введения этравирина недоступна, поэтому абсолютная биодоступность этравирина неизвестна. После приёма внутрь с пищей максимальная концентрация этравирина в плазме достигается в целом в течение 4 часов.

У здоровых добровольцев на всасывание этравирина не влияло применение внутрь ранитидина или омепразола, лекарственных средств, повышающих pH желудка.

Влияние пищи на всасывание

Системная экспозиция (AUC) этравирина снижалась приблизительно на 50% при приеме натощак по сравнению с применением после приема пищи. Таким образом, препарат Интеленс следует принимать после приема пищи.

Распределение

Этравирин примерно на 99,9% связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином (99,6%) и альфа-1-кислым гликопротеином (97,66% – 99,02%) *in vitro*. Распределение этравирина в других жидкостях, отличных от плазмы (например, спинномозговую жидкость, секреты половых органов), у человека не изучалось.

Биотрансформация

В экспериментах с микросомами печени человека *in vitro* было отмечено, что этравирин подвергается в первую очередь окислительному метаболизму цитохромами печени системы CYP450 (CYP3A) и в меньшей степени семейством CYP2C, с последующей глюкуронизацией.

Элиминация

После приёма внутрь дозы меченого ^{14}C -этравирина 93,7% и 1,2% введённой дозы обнаруживалось в кале и моче, соответственно. Неизменённый этравирин в кале составлял от 81,2% до 86,4% от введённой дозы. В моче неизменённый этравирин не был обнаружен. Конечный период полувыведения этравирина составлял примерно 30 – 40 часов.

Применение в особых популяциях

Пациенты пожилого возраста

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с ВИЧ-инфекцией, фармакокинетика этравирина значительно не различалась в изученном возрастном диапазоне (от 18 до 77 лет), при этом 6 субъектов были в возрасте 65 лет или старше.

Влияние пола

Не наблюдалось значительной разницы фармакокинетических параметров между мужчинами и женщинами. В исследования было включено ограниченное число женщин.

Влияние расы

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики этравирина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, раса не оказывала влияния на системную концентрацию этравирина в плазме у представителей европеоидной и негроидной рас, а также латиноамериканцев. Фармакокинетика у других рас изучена недостаточно.

Нарушения функции печени

Этравирин метаболизируется и выводится в первую очередь печенью. В исследовании, где проводилось сравнение 8 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими контрольными участниками и 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими контрольными участниками, фармакокинетические показатели при использовании различных доз этравирина не отличались у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Однако, концентрация

несвязанного этравирина не измерялась. Можно ожидать повышение концентрации несвязанного этравирина. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени не требуется, однако, следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Применение препарата Интеленс не изучалось у лиц с тяжёлым нарушением функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) и поэтому противопоказано.

Ко-инфекция вирусами гепатита В и/или С

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики в исследованиях DUET-1 и DUET-2, отмечалось снижение клиренса (потенциально приводящее к повышению экспозиции и изменению профиля безопасности) этравирина у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 и ко-инфекцией вирусами гепатита В и/или С. В связи с тем, что данные о применении у пациентов с ко-инфекцией вирусами гепатита В и/или С ограничены, следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс у указанных групп пациентов.

Нарушения функции почек

Фармакокинетика этравирина не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью. Согласно результатам масс-балансового исследования ^{14}C -этравирина с радиоактивной меткой, с мочой выводится менее 1,2% введённой дозы этравирина. Неизменённый препарат в моче не выявлялся, поэтому влияние нарушения функции почек на выведение этравирина должно быть минимальным. Поскольку этравирин значительно связывается с белками плазмы, возможность его значительного выведения с помощью гемодиализа или перитонеального диализа маловероятна.

Беременность и послеродовой период

В исследовании TMC114HIV3015 изучалось применение этравирина в дозе 200 мг 2 раза в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у 15 беременных женщин во II и III триместрах беременности, а также в послеродовом периоде. Общая системная экспозиция этравирина в плазме после приёма 200 мг 2 раза в день в рамках схемы антиретровирусной терапии в целом была выше во время беременности, чем после родов. Разница была менее выраженной для концентрации свободного этравирина.

У женщин, получавших этравирин по 200 мг 2 раза в день, во время беременности по сравнению с послеродовым периодом отмечались более высокие средние показатели максимальной концентрации в плазме ($C_{\max}$), $\text{AUC}_{12\text{ч}}$ и минимальной концентрации в плазме ($C_{\min}$). Эти параметры были сравнимы между вторым и третьим триместрами беременности.

Параметры фармакокинетики общего этравирина после приёма этравирина 200 мг
2 раза в день в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором триместре
беременности, третьем триместре беременности и после родов

Фармакокинетика этравирина Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (медиана)	Этравирин 200 мг два раза в день в послеродовой период N = 10	Этравирин 200 мг два раза в день во 2-м триместре N = 13	Этравирин 200 мг два раза в день в 3- м триместре (N = 10)
$C_{\min}$, нг/мл	269 $\pm$ 182 (284)	383 $\pm$ 210 (346)	349 $\pm$ 103 (371)
$C_{\max}$, нг/мл	569 $\pm$ 261 (528)	774 $\pm$ 300 (828)	785 $\pm$ 238 (694)
AUC _{12ч} , ч*нг /мл	5004 $\pm$ 2521 (5246)	6617 $\pm$ 2766 (6836)	6846 $\pm$ 1482 (6028)

* n = 9 для AUC_{12ч}

Каждая пациентка служила своим собственным контролем и, при внутрисубъектных сравнениях общие значения $C_{\min}$, $C_{\max}$ и AUC_{12ч} этравирина были в 1,2-, 1,4- и 1,4 раза выше, соответственно, во втором триместре беременности по сравнению с послеродовым периодом, и в 1,1, 1,4 и 1,2 раза выше, соответственно, в третьем триместре беременности по сравнению с послеродовым периодом.

Дети (в возрасте от 1 до 18 лет)

Фармакокинетика этравирина была изучена у 122 пациентов с ВИЧ-1 инфекцией в возрасте от 1 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию. Было показано, что системная экспозиция этравирина сравнима с таковой у взрослых, получавших препарат Интеленс в дозе 200 мг 2 раза в день. Параметры фармакокинетики этравирина (AUC_{12ч} и $C_{0ч}$) представлены в таблице ниже.

Параметры фармакокинетики этравирина у детей от 1 до 18 лет с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших лечение (анализ данных недели 48 исследований TMC125-C234/IMPAACT P1090 и PIANO)

Диапазон возраста (годы)	≥ 1 года < 2 лет (Когорта II)	до ≥ 2 года < 6 лет (Когорта I)	до ≥ 6 лет < 18 лет
Параметр	Этравирин N = 6	Этравирин N = 15	Этравирин N = 101
AUC _{12ч} (нг•ч/мл)			
Геометрическая средняя ± Стандартное отклонение	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Медиана (Диапазон)	3 390 (1 148 - 9 989)	3 709 (1 221 - 12 999)	4 560 (62 - 28 865)
C _{0ч} (нг/мл)			
Геометрическая средняя ± Стандартное отклонение	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Медиана (Диапазон)	147 (0* - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2 276)

* У одного субъекта в когорте II начальные концентрации этравирин были ниже предела обнаружения во время визита оценки интенсивной фармакокинетики.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования этравирин проводились на следующих видах животных: мыши, крысы, кролики и собаки. У мышей ключевые идентифицированные органы-мишени включали печень и систему свертывания крови. Геморрагическая кардиомиопатия наблюдалась только у самцов мышей и была расценена как обусловленная тяжелой коагулопатией, связанной с действием на путь метаболизма витамина К. У крыс ключевые органы-мишени включали печень, щитовидную железу и систему свертывания крови. Экспозиция препарата у мышей была эквивалентна экспозиции у человека, в то время как у крыс она была ниже клинической экспозиции при приеме в рекомендованной дозе. У собак наблюдались изменения в печени и желчном пузыре при экспозиции примерно в 8 раз выше, чем соответствующее значение у человека при применении рекомендуемой дозы (200 мг 2 раза в день).

В исследовании, проведенном на крысах, никаких эффектов в отношении спаривания или фертильности при экспозиции, эквивалентной соответствующим значениям у человека при терапии в рекомендуемой дозе, не отмечено. У крыс и кроликов при экспозициях, эквивалентных соответствующим значениям у человека при терапии в рекомендуемой дозе,

признаков тератогенности этравирина не обнаружено. Этравирин не влиял на развитие потомства при его применении в период лактации или после отмены грудного вскармливания при экспозиции у самок, эквивалентной экспозиции у человека в рекомендуемой клинической дозе.

Этравирин не оказывал канцерогенного действия у крыс и самцов мышей. У самок мышей отмечено увеличение частоты печеночно-клеточных аденом и карцином. Зафиксированные печеночно-клеточные опухоли у самок мышей в целом считаются специфичными для грызунов, и связанными с индукцией ферментов печени, таким образом, значимость этого обнаружения для человека ограничена. При максимальных изучавшихся дозах системная экспозиция этравирина (на основании ППК), составляла 0.6 (у мышей) и от 0.2 до 0.7 (у крыс) по сравнению с соответствующими значениями у человека при терапии в рекомендуемой дозе (200 мг 2 раза в день).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* этравирин не обладал мутагенным действием.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая (РН-105)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (РН-302).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C.

Хранить препарат в оригинальной упаковке. Хранить флакон плотно закупоренным для защиты от влаги. Не выбрасывать пакетики с осушителем.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 25 мг: по 120 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой и полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми.

Флакон содержит два мешочка с осушителем.

Один флакон с листком-вкладышем в картонную пачку. Возможно наличие контроля первого вскрытия в виде наклейки.

Таблетки 100 мг: по 120 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой и полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми.

Флакон содержит три мешочка с осушителем.

Один флакон с листком-вкладышем в картонную пачку. Возможно наличие контроля первого вскрытия в виде наклейки.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Контактные телефоны:

Тел.: (727) 356-88-11

Факс: (727) 356-88-13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Интеленс доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.