

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРУВИРЕТ, 100 мг, таблетки.

АРУВИРЕТ, 200 мг, таблетки.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этраvirин.

АРУВИРЕТ, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг этраvirина.

АРУВИРЕТ, 200 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200 мг этраvirина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

АРУВИРЕТ, 100 мг, таблетки

Таблетки круглые двояковыпуклые белого или почти белого цвета, на поверхности таблеток присутствует мраморность.

АРУВИРЕТ, 200 мг, таблетки

Таблетки овальные двояковыпуклые белого или почти белого цвета, на поверхности таблеток присутствует мраморность.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат АРУВИРЕТ предназначен для перорального приема и показан для лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей с 2 лет (с массой тела более 30 кг), ранее получавших антиретровирусные препараты.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

*Взрослые*

Препарат АРУВИРЕТ всегда должен применяться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.  
Рекомендуемая доза препарата АРУВИРЕТ для взрослых пациентов составляет 200 мг (1 таблетка 200 мг или 2 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки.

#### *Пропуск дозы*

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата АРУВИРЕТ и вспомнил об этом не позже чем через 6 часов после обычного времени приема препарата, 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, 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 АРУВИРЕТ 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 этравирином пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет. Таким образом, применять препарат АРУВИРЕТ у этой группы пациентов следует с осторожностью.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы препарата АРУВИРЕТ не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### Дети

##### *Дети и подростки в возрасте от 2 до 18 лет*

Рекомендуемая доза препарата АРУВИРЕТ для детей и подростков (от 2 до 18 лет с массой тела не менее 30 кг) соответствует взрослой дозе 200 мг (1 таблетка 200 мг или 2 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки.

Препарат АРУВИРЕТ не следует назначать детям с массой тела менее 30 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Для детей от 2 до 18 лет с массой тела менее 30 кг необходимо использовать этравирин в детских дозах, доза назначается в зависимости от массы тела.

##### *Дети в возрасте до 2 лет*

Препарат АРУВИРЕТ не должен применяться у детей младше 2 лет. Доступные в настоящее время данные о применении этравирина у детей в возрасте от 1 до 2 лет, представленные в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, свидетельствуют о том, что в данной группе пациентов польза не превышает риск.

Для детей младше 1 года нет доступных данных.

### Способ применения

Внутрь, после еды.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

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

- поместить таблетку (таблетки) в стакан, добавить 5 мл (1 чайную ложку) воды или количество воды, достаточное для полного покрытия таблетки;
- тщательно перемешивать в течение примерно 1 минуты до тех пор, пока вода не станет выглядеть, как молоко;
- если необходимо, можно добавить больше воды, до 30 мл (2 столовые ложки), апельсиновый сок или молоко (нельзя помещать таблетки 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 (выше 40 °С) воды и газированных напитков.

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

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к этравирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд–Пью).
- Одновременное 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: ритонавиром (при приеме в дозе 600 мг 2 раза в день), противовирусными средствами (комбинация элбасвир/гразопревир).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Несмотря на полученное подтверждение эффективной вирусологической супрессии при проведении антиретровирусной терапии (АРВТ), 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 АРУВИРЕТ оптимально следует 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 нижеперечисленных: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S. Заключение о значимости отдельных мутаций или сочетаний мутаций необходимо делать 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 тяжелые 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 тяжелых реакций со стороны кожи терапию препаратом АРУВИРЕТ следует отменить.

Клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития реакций со стороны кожи у пациентов с кожными реакциями, связанными с применением ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), в анамнезе. Следует соблюдать осторожность у пациентов с реакциями со стороны кожи при применении ННИОТ в анамнезе, особенно если эти реакции носили тяжелый характер.

При применении этравирина отмечались случаи тяжелых реакций гиперчувствительности, включая DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой) и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях со смертельным исходом. DRESS-синдром характеризуется сыпью, лихорадкой, эозинофилией и системными проявлениями (включая, но не ограничиваясь, тяжелую сыпь либо сыпь с лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, очаги поражения ротовой полости, конъюнктивит, гепатит и эозинофилию). 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 тяжелой сыпи или реакций гиперчувствительности. При диагностике реакций гиперчувствительности во время терапии препаратом АРУВИРЕТ необходимо немедленно ее отменить.

Задержка отмены препарата АРУВИРЕТ после выявления сыпи тяжелой степени может вызвать реакцию, угрожающую жизни пациента.

Пациентам, прекратившим терапию препаратом АРУВИРЕТ в связи с реакциями гиперчувствительности, возобновлять ее не следует.

### Сыпь

При применении этравирина описаны случаи возникновения сыпи. Чаще всего кожная сыпь бывает легкой или умеренно выраженной, возникает на 2-й 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 АРУВИРЕТ женщинам следует помнить о более высокой частоте развития сыпи у женщин.

### Пожилые пациенты

Опыт применения этравирина у пожилых пациентов ограничен: в III фазе клинических исследований 6 пациентов в возрасте 65 лет и старше и 53 пациента в возрасте 56–64 лет получали терапию этравиром. Тип и частота нежелательных реакций у пациентов старше 55 лет были схожи с теми, что наблюдались у более молодых пациентов.

### Беременность

Учитывая повышение экспозиции во время беременности, следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам, которым требуется сопутствующая лекарственная терапия либо имеющим сопутствующие заболевания, в связи с которыми может наблюдаться дополнительное повышение экспозиции этравирина.

#### Нарушение функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью, а также обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Не изучены, но возможны эффекты в отношении экспозиции несвязанного препарата, и, таким образом, следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Применение этравирина не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд–Пью), в связи с чем назначение препарата АРУВИРЕТ пациентам с тяжелым нарушением функции печени противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата АРУВИРЕТ у пациентов данной группы в связи с ограниченностью имеющихся данных. Нельзя исключить вероятное увеличение риска повышения активности печеночных ферментов.

#### Масса тела и метаболические показатели

При проведении АРВТ может наблюдаться увеличение массы тела, а также концентраций 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-инфекции. Нарушения липидного обмена следует лечить клинически подходящим способом.

#### Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРВТ 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 АРВТ. 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 варьирует; 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 АРВТ. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах или ограничение в движениях вследствие боли.

#### Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

Одновременный прием этравирина с даклатавиром, атазанавиром/кобицистатом или дарунавиром/кобицистатом не рекомендуется.

#### Дети

Если ребенок не может проглотить таблетку (таблетки) целиком, их можно растворить в воде. Такую возможность следует рассматривать только в том случае, если ребенок сможет принять полную дозу, растворенную в воде. Важность приема полной дозы должна быть обозначена как для ребенка, так и для лица, осуществляющего уход за ним, чтобы избежать слишком низкой экспозиции и снижения вирусологического ответа. При появлении сомнений в том, что ребенок примет полную дозу препарата АРУВИРЕТ, следует рассмотреть терапию другим антиретровирусным препаратом.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Лекарственные средства, влияющие на концентрацию этравирина в плазме крови

Этравирин метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, а его метаболиты подвергаются глюкуронированию под влиянием фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Лекарственные средства, индуцирующие изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могут повышать клиренс этравирина, вследствие чего снижается его концентрация в плазме.

Одновременное применение этравирина и препаратов, ингибирующих 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 этравирина и препаратов, метаболизирующихся в основном изоферментом CYP3A4, может приводить к снижению концентраций таких препаратов в плазме и, следовательно, ослаблять или укорачивать их терапевтические эффекты.

Этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19, а также Р-гликопротеина.

Совместное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP2C9, CYP2C19 или транспортируются с помощью Р-гликопротеина, может повышать концентрацию таких препаратов в плазме и, следовательно, усиливать или

продлевать их терапевтические или побочные эффекты.

Известные и теоретические взаимодействия с отдельными препаратами для АРВТ и других групп перечислены в таблице 1. Приведенная таблица не является всеобъемлющей.

**Таблица 1.** Данные по фармакокинетическому взаимодействию этравирина и других лекарственных средств

| Лекарственные препараты                                                          | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                    | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                       |
| <b>Препараты для АРВТ</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                       |
| <b><i>Нуклеотидные/нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i></b> |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                       |
| Диданозин<br>400 мг один раз в сутки                                             | <u>Диданозин</u><br>AUC ↔ 0,99 (0,79–1,25)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58–1,42)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ 1,11 (0,99–1,25)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93–1,18)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02–1,32)                | Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики диданозина и этравирина. Этравирин и диданозин могут применяться без коррекции доз. |
| Тенофовира дизопроксил фумарат<br>245 мг один раз в сутки <sup>a</sup>           | <u>Тенофовир</u><br>AUC ↔ 1,15 (1,09–1,21)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13–1,26)<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04–1,27)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,81 (0,75–0,88)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73–0,91)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75–0,88) | Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики тенофовира и этравирина. Этравирин 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.                                                                                           |
| <b><i>ННИОТ</i></b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                       |
| Эфавиренз<br>Невирапин<br>Рилпивирин                                             | Продemonстрировано, что комбинированное применение 2 ННИОТ не приносит дополнительной пользы. При совместном применении этравирина с эфавирензом или невирапином может наблюдаться значительное снижение                                             | Этравирин не рекомендуется применять совместно с другими ННИОТ.                                                                                       |

| Лекарственные препараты                                                                                                       | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                     | Рекомендации по совместному применению                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | концентрации этравирина в плазме крови и потеря терапевтического эффекта этравирина. Совместное применение этравирина и рилпивира может привести к снижению концентрации последнего в плазме крови и потере его терапевтического эффекта              |                                                                                 |
| <b>Ингибиторы протеазы ВИЧ небустированные (т.е. без совместного применения с ритонавиром или кобицистатом в низкой дозе)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| Индинавир                                                                                                                     | При совместном применении этравирина с индинавиром может отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме крови и потеря его терапевтического эффекта                                                                                | Этравирин не рекомендуется применять совместно с индинавиром                    |
| Нелфинавир                                                                                                                    | Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что этравирин повышает концентрацию нелфинавира в плазме крови                                                                                                                                                | Этравирин не рекомендуется применять совместно с нелфинавиром                   |
| <b>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| Атазанавир/ритонавир<br>300/100 мг один раз в сутки                                                                           | <u>Атазанавир</u><br>AUC ↓ 0,86 (0,79–0,93)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55–0,71)<br>C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89–1,05)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↑ 1,30 (1,18–1,44)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12–1,42)<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17–1,44) | Этравирин и комбинация атазанавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз |
| Дарунавир/ритонавир<br>600/100 мг 2 раза в сутки                                                                              | <u>Дарунавир</u><br>AUC ↔ 1,15 (1,05–1,26)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90–1,17)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01–1,22)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,63 (0,54–0,73)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44–0,61)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57–0,82)  | Этравирин и комбинация дарунавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз  |

| Лекарственные препараты                                        | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                         | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фосампренавир/ритонавир<br>700/100 мг 2 раза в сутки           | <u>Ампренавир</u><br>AUC ↑ 1,69 (1,53–1,86)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39–2,25)<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47–1,79)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ <sup>b</sup><br>C <sub>min</sub> ↔ <sup>b</sup><br>C <sub>max</sub> ↔ <sup>b</sup>                 | При совместном применении с этравиром может потребоваться снижение доз в комбинациях ампренавир/ритонавир и фосампренавир/ритонавир. Для снижения доз может рассматриваться применение раствора для приема внутрь |
| Лопинавир/ритонавир (в таблетках)<br>400/100 мг 2 раза в сутки | <u>Лопинавир</u><br>AUC ↔ 0,87 (0,83–0,92)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73–0,88)<br>C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82–0,96)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,65 (0,59–0,71)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49–0,62)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64–0,78)      | Этравирин и комбинация лопинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз                                                                                                                                    |
| Саквинавир/ритонавир<br>1000/100 мг 2 раза в сутки             | <u>Саквинавир</u><br>AUC ↔ 0,95 (0,64–1,42)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46–1,38)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70–1,42)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,67 (0,56–0,80)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58–0,87)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53–0,75)     | Этравирин и комбинация саквинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз                                                                                                                                   |
| Типранавир/ритонавир<br>500/200 мг 2 раза в сутки              | <u>Типранавир</u><br>AUC ↑ 1,18 (1,03–1,36)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96–1,59)<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02–1,27)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13–0,25)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22–0,40)     | Не рекомендуется совместно применять комбинацию типранавир/ритонавир и этравирина                                                                                                                                 |
| <b>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |
| Атазанавир/кобицистат<br>Дарунавир/кобицистат                  | Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина с комбинацией атазанавир/кобицистат или комбинацией дарунавир/кобицистат может снижаться концентрация ингибитора протеазы и/или кобицистата в плазме крови, что может привести к потере | Не рекомендуется совместное применение этравирина с комбинацией атазанавир/кобицистат или комбинацией дарунавир/кобицистат                                                                                        |

| Лекарственные препараты                                                                                           | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                   | терапевтического эффекта и развитию резистентности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Блокаторы CCR5-рецепторов</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Маравирок<br/>300 мг 2 раза в сутки</p> <p>Маравирок/дарунавир/ритонавир<br/>150/600/100 мг 2 раза в сутки</p> | <p><u>Маравирок</u><br/>AUC ↓ 0,47 (0,38–0,58)<br/>C<sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53–0,71)<br/>C<sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28–0,57)</p> <p><u>Этравирин</u><br/>AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14)<br/>C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98–1,19)<br/>C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95–1,17)</p> <p><u>Маравирок<sup>c</sup></u><br/>AUC ↑ 3,10 (2,57–3,74)<br/>C<sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51–6,15)<br/>C<sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20–2,60)</p> | <p>Рекомендуемая доза маравирока при совместном применении с этравирином в присутствии сильных ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампренавир/ритонавир, применять которую в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекции дозы этравирина не требуется.</p>                       |
| <b>Ингибиторы слияния</b>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Энфувиртид<br/>90 мг 2 раза в сутки</p>                                                                        | <p><u>Этравирин<sup>d</sup></u><br/>AUC ↔ <sup>a</sup><br/>C<sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup><br/>Концентрация энфувиртида не изучалась, влияния не ожидается</p>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>При совместном применении этравирина и энфувиртида взаимодействия не ожидается</p>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ингибиторы интегразы ВИЧ</b>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Долутегравир<br/>50 мг один раз в сутки</p>                                                                    | <p><u>Долутегравир</u><br/>AUC ↓ 0,29 (0,26–0,34)<br/>C<sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09–0,16)<br/>C<sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43–0,54)</p> <p><u>Этравирин</u><br/>AUC ↔ <sup>a</sup><br/>C<sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup><br/>C<sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup></p>                                                                                                                                                       | <p>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</p> |
| <p>Долутегравир + дарунавир/ритонавир<br/>50 мг один раз в сутки + 600/100 мг 2 раза в сутки</p>                  | <p><u>Долутегравир</u><br/>AUC ↓ 0,75 (0,69–0,81)<br/>C<sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52–0,77)<br/>C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78–1,00)</p> <p><u>Этравирин</u><br/>AUC ↔ <sup>a</sup><br/>C<sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup><br/>C<sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup></p>                                                                                                                                                       | <p>Этравирин можно применять в комбинации с долутегравиrom только в случае одновременного применения комбинаций</p>                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Долутегравир + лопинавир/ритонавир<br/>50 мг один раз в сутки + 400/100 мг 2 раза в сутки</p>                  | <p><u>Долутегравир</u><br/>AUC ↔ 1,11 (1,02–1,20)<br/>C<sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13–1,45)<br/>C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02–1,13)</p> <p><u>Этравирин</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Этравирин можно применять в комбинации с долутегравиrom только в случае одновременного применения комбинаций</p>                                                                                                                                                                                                                       |

| Лекарственные препараты                                                                                         | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                   | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | $AUC \leftrightarrow^a$<br>$C_{min} \leftrightarrow^a$<br>$C_{max} \leftrightarrow^a$                                                                                                                                                                                                               | атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир. Такие комбинации можно использовать без коррекции дозы                                                  |
| Ралтегравир<br>400 мг 2 раза в сутки                                                                            | <u>Ралтегравир</u><br>$AUC \downarrow 0,90 (0,68-1,18)$<br>$C_{min} \downarrow 0,66 (0,34-1,26)$<br>$C_{max} \downarrow 0,89 (0,68-1,15)$<br><u>Этравирин</u><br>$AUC \leftrightarrow 1,10 (1,03-1,16)$<br>$C_{min} \leftrightarrow 1,17 (1,10-1,26)$<br>$C_{max} \leftrightarrow 1,04 (0,97-1,12)$ | Этравирин и ралтегравир могут применяться без коррекции дозы                                                                                                               |
| <b>АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
| Дигоксин<br>0,5 мг однократно                                                                                   | <u>Дигоксин</u><br>$AUC \uparrow 1,18 (0,90-1,56)$<br>$C_{min}$ н/о<br>$C_{max} \uparrow 1,19 (0,96-1,49)$                                                                                                                                                                                          | Этравирин и дигоксин могут применяться без коррекции доз. Рекомендуется наблюдать за концентрацией дигоксина при одновременном применении с этравирином                    |
| Амиодарон<br>Бепридил<br>Дизопирамид<br>Флекаинид<br>Лидокаин (системно)<br>Мексилетин<br>Пропафенон<br>Хинидин | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме крови                                                                                                                                                               | Требуется соблюдать осторожность; по мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с этравирином        |
| <b>АНТИБИОТИКИ</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
| Азитромицин                                                                                                     | Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных взаимодействий между азитромицином и этравирином                                                                                                                                        | Этравирин и азитромицин могут применяться без коррекции доз                                                                                                                |
| Кларитромицин<br>500 мг 2 раза в сутки                                                                          | <u>Кларитромицин</u><br>$AUC \downarrow 0,61 (0,53-0,69)$<br>$C_{min} \downarrow 0,47 (0,38-0,57)$<br>$C_{max} \downarrow 0,66 (0,57-0,77)$<br><u>14-гидроксикларитромицин</u><br>$AUC \uparrow 1,21 (1,05-1,39)$<br>$C_{min} \leftrightarrow 1,05 (0,90-1,22)$                                     | Концентрация кларитромицина в плазме снижалась под воздействием этравирина, однако концентрация активного метаболита (14-гидроксикларитромицина) возрастала. Поскольку 14- |

| Лекарственные препараты                   | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | $C_{\max} \uparrow 1,33$ (1,13–1,56)<br><u>Этравирин</u><br>$AUC \uparrow 1,42$ (1,34–1,50)<br>$C_{\min} \uparrow 1,46$ (1,36–1,58)<br>$C_{\max} \uparrow 1,46$ (1,38–1,56)                                                                                                                      | гидроксикларитромицин обладает сниженной активностью против <i>Mycobacterium avium complex</i> , общая активность против этого патогена может быть изменена; следовательно, для лечения <i>Mycobacterium avium complex</i> необходимо рассмотреть альтернативные кларитромицину препараты |
| <b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Варфарин                                  | Взаимодействие не изучалось.<br>Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию варфарина в плазме                                                                                                                                                                                     | При совместном применении варфарина и этравирин рекомендуется наблюдать за международным нормализованным отношением (МНО)                                                                                                                                                                 |
| <b>ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Карбамазепин<br>Фенобарбитал<br>Фенитоин  | Взаимодействие не изучалось.<br>Предполагается, что карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин будут снижать концентрацию этравирин в плазме крови                                                                                                                                                    | Комбинация не рекомендуется                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Флуконазол<br>200 мг однократно утром     | <u>Флуконазол</u><br>$AUC \leftrightarrow 0,94$ (0,88–1,01)<br>$C_{\min} \leftrightarrow 0,91$ (0,84–0,98)<br>$C_{\max} \leftrightarrow 0,92$ (0,85–1,00)<br><u>Этравирин</u><br>$AUC \uparrow 1,86$ (1,73–2,00)<br>$C_{\min} \uparrow 2,09$ (1,90–2,31)<br>$C_{\max} \uparrow 1,75$ (1,60–1,91) | Этравирин и флуконазол могут применяться без коррекции доз                                                                                                                                                                                                                                |
| Итраконазол<br>Кетоконазол<br>Позаконазол | Взаимодействие не изучалось. Позаконазол, сильный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирин в плазме крови. Итраконазол и кетоконазол являются мощными ингибиторами, а также субстратами CYP3A4                                                                                    | Этравирин и указанные противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз                                                                                                                                                                                                       |

| Лекарственные препараты                                                    | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Совместное системное применение итраконазола или кетоконазола и этравирина может повышать концентрацию этравирина в плазме крови. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола в плазме крови может снижаться под воздействием этравирина                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Вориконазол<br>200 мг 2 раза в сутки                                       | <u>Вориконазол</u><br>AUC ↑ 1,14 (0,88–1,47)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87–1,75)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75–1,21)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↑ 1,36 (1,25–1,47)<br>C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41–1,64)<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16–1,38)                                                                                                                                                                                                                                                                    | Этравирин и вориконазол могут применяться без коррекции доз                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Артемизинин/люмефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов | <u>Артемизинин</u><br>AUC ↓ 0,62 (0,48–0,80)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67–1,01)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55–0,94)<br><u>Дигидроартемизинин</u><br>AUC ↓ 0,85 (0,75–0,97)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71–0,97)<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71–0,99)<br><u>Люмефантрин</u><br>AUC ↓ 0,87 (0,77–0,98)<br>C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83–1,15)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94–1,23)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ 1,10 (1,06–1,15)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04–1,14)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06–1,17) | При совместном применении этравирина и комбинации артемизинин/люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомаларийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артемизинина и его активного метаболита дигидроартемизинина в плазме может приводить к снижению противомаларийной эффективности. Коррекции дозы этравирина не требуется |
| <b>ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Рифампицин<br>Рифапентин                                                   | Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирина в плазме. Этравирин следует применять в комбинации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Комбинация не рекомендуется                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Лекарственные препараты              | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | с бустированным ингибитором протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Рифабутин<br>300 мг один раз в сутки | <p>При совместном применении с бустированным ингибитором протеазы: исследование лекарственных взаимодействий не проводилось</p> <p>Согласно имеющимся данным, можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазме крови, а также повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифампицина в плазме</p> <p>Без совместного применения с бустированным ингибитором протеазы (что не является рекомендованным показанием к применению этравирина):</p> <p><u>Рифабутин</u><br/>           AUC ↓ 0,83 (0,75–0,94)<br/>           C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66–0,87)<br/>           C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78–1,03)</p> <p><u>25-О-дезацетилрифампицин</u><br/>           AUC ↓ 0,83 (0,74–0,92)<br/>           C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70–0,87)<br/>           C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72–1,00)</p> <p><u>Этравирин</u><br/>           AUC ↓ 0,63 (0,54–0,74)<br/>           C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56–0,74)</p> | <p>Комбинацию этравирина с бустированным ингибитором протеазы и рифабутином следует применять с осторожностью, учитывая риск снижения концентрации этравирина и повышения концентрации рифабутина и 25-О-дезацетилрифампицина в плазме крови. 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</p> |

| Лекарственные препараты                                                              | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Рекомендации по совместному применению                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | $C_{\max} \downarrow 0,63 (0,53-0,74)$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
| <b>БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
| Диазепам                                                                             | Взаимодействие не изучалось<br>Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию диазепама в плазме крови                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Следует рассмотреть альтернативу диазепаму                                                                                              |
| <b>ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
| Дексаметазон (системно)                                                              | Взаимодействие не изучалось<br>Предполагается, что дексаметазон будет снижать концентрацию этравирина в плазме крови                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Дексаметазон (системно) следует применять с осторожностью или рассмотреть альтернативные препараты, особенно для длительного применения |
| <b>ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
| Этинилэстрадиол<br>0,035 мг один раз в сутки<br>Норэтиндрон<br>1 мг один раз в сутки | <u>Этинилэстрадиол</u><br>$AUC \uparrow 1,22 (1,13-1,31)$<br>$C_{\min} \leftrightarrow 1,09 (1,01-1,18)$<br>$C_{\max} \uparrow 1,33 (1,21-1,46)$<br><u>Норэтиндрон</u><br>$AUC \leftrightarrow 0,95 (0,90-0,99)$<br>$C_{\min} \downarrow 0,78 (0,68-0,90)$<br>$C_{\max} \leftrightarrow 1,05 (0,98-1,12)$<br><u>Этравирин</u><br>$AUC \leftrightarrow^a$<br>$C_{\min} \leftrightarrow^a$<br>$C_{\max} \leftrightarrow^a$ | Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и/или прогестерона и этравирина может применяться без коррекции доз                      |
| <b>АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
| Рибавирин                                                                            | Взаимодействие не изучалось, но не ожидается лекарственных взаимодействий, учитывая почечный путь выведения рибавирина                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Комбинация этравирина и рибавирина может применяться без коррекции доз                                                                  |
| Даклатасвир                                                                          | Взаимодействие не изучалось<br>При совместном применении этравирина и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Совместное применение этравирина и даклатасвира не рекомендуется                                                                        |
| Элбасвир/гразопревир                                                                 | Взаимодействие не изучалось<br>При совместном                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Совместное применение противопоказано                                                                                                   |

| Лекарственные препараты                                                 | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                   | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | применении этравирина и комбинации элбасвир/гразопревир может снижаться концентрация элбасвира и гразопревира, что приводит к снижению их терапевтического эффекта                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |
| <b>РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |
| Препараты зверобоя ( <i>Hypericum perforatum</i> )                      | Взаимодействие не изучалось<br>Предполагается, что препараты зверобоя будут снижать концентрацию этравирина в плазме крови                                                                                                                                                                                                                                          | Комбинация не рекомендуется                                                                                                                                         |
| <b>ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |
| Аторвастатин<br>40 мг один раз в сутки                                  | <u>Аторвастатин</u><br>AUC ↓ 0,63 (0,58–0,68)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84–1,30)<br><u>2-гидрокси-аторвастатин</u><br>AUC ↑ 1,27 (1,19–1,36)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60–1,94)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ 1,02 (0,97–1,07)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02–1,19)<br>C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93–1,02) | Комбинация этравирина и аторвастатина может применяться без коррекции доз, но может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа |
| Флувастатин<br>Ловастатин<br>Правастатин<br>Розувастатин<br>Симвастатин | Взаимодействие не изучалось. Не ожидается взаимодействий между правастатином и этравирином<br>Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами CYP3A4, при совместном применении с этравирином концентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови может снизиться.<br>Флувастатин и                                                          | Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы                                                                                           |

| Лекарственные препараты                                                        | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                                                                                                          | Рекомендации по совместному применению                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | розувастатин метаболизируются CYP2C9, и при совместном применении с этравирином концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови может повыситься                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>БЛОКАТОРЫ H<sub>2</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ранитидин<br>150 мг 2 раза в сутки                                             | <u>Этравирин</u><br>AUC ↓ 0,86 (0,76–0,97)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75–1,17)                                                                                                                                                                                                                                                                  | Этравирин может применяться с блокаторами H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов без коррекции доз                                                                                                                              |
| <b>ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Циклоспорин<br>Сиролимус<br>Такролимус                                         | Взаимодействие не изучалось<br>Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме                                                                                                                                                                                                                                    | Следует соблюдать осторожность при совместном применении с системными иммунодепрессантами, так как при совместном применении с этравирином возможно изменение концентраций циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме крови |
| <b>НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг один раз в сутки | <u>R(–)-метадон</u><br>AUC ↔ 1,06 (0,99–1,13)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02–1,19)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96–1,09)<br><u>S(+)-метадон</u><br>AUC ↔ 0,89 (0,82–0,96)<br>C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81–0,98)<br>C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83–0,97)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ <sup>a</sup><br>C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup><br>C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup> | По данным клинического статуса, во время и после совместного применения с этравирином изменения дозы метадона не требовалось                                                                                                     |
| <b>ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА (ФДЭ-5)</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Силденафил<br>50 мг однократно<br>Тадалафил<br>Варденафил                      | <u>Силденафил</u><br>AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40–0,75)<br><u>N-десметилсилденафил</u><br>AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59–0,96)                                                                                                                                         | При совместном применении ингибиторов ФДЭ-5 и этравирина для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5                                                                        |

| Лекарственные препараты                                    | Влияние на концентрации препаратов (соотношение средних наименьших квадратов (90% ДИ; 1,00 – отсутствие эффекта))                                                                                                                                                                 | Рекомендации по совместному применению                                                            |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>АНТИАГРЕГАНТЫ</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Клопидогрел                                                | По данным исследований <i>in vitro</i> , этравирин ингибирует CYP2C19. Таким образом, этравирин способен ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный метаболит, ингибируя CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиническая значимость данного взаимодействия не продемонстрирована | В качестве меры предосторожности совместное применение этравирина и клопидогрела не рекомендуется |
| <b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Омепразол<br>40 мг один раз в сутки                        | <u>Этравирин</u><br>AUC ↑ 1,41 (1,22–1,62)<br>C <sub>min</sub> н/о<br>C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96–1,43)                                                                                                                                                                         | Этравирин может применяться с ингибиторами протонной помпы без коррекции доз                      |
| <b>СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Пароксетин<br>20 мг 1 раз в сутки                          | <u>Пароксетин</u><br>AUC ↔ 1,03 (0,90–1,18)<br>C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75–1,02)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95–1,20)<br><u>Этравирин</u><br>AUC ↔ 1,01 (0,93–1,10)<br>C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98–1,17)<br>C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96–1,15)                             | Этравирин может применяться с пароксетином без коррекции доз                                      |

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

ДИ – доверительный интервал; C<sub>max</sub> – максимальная плазменная концентрация препарата; C<sub>min</sub> – минимальная плазменная концентрация препарата; C<sub>0h</sub> – плазменная концентрация препарата сразу после приема.

<sup>a</sup> Исследование проводилось с применением тенофовира дизопроксил фумарата (300 мг один раз в сутки).

<sup>b</sup> Сравнение основано на данных исторического контроля.

<sup>c</sup> По сравнению с маравироком 150 мг 2 раза в сутки.

<sup>d</sup> По данным анализа популяционной фармакокинетики.

Взаимодействия между этравирином и совместно применяемыми препаратами:

↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – отсутствие изменений; н/о – отсутствие данных исследований.

## 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 снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному данные, полученные на животных, так же 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 у животных, риск пороков развития у людей маловероятен. Клинические данные не вызывают беспокойства по поводу безопасности, но они крайне ограничены.

##### *Регистр применения АРВТ во время беременности*

С целью мониторинга клинических исходов у матери и плода при применении этравирина во время беременности был создан Международный регистр применения АРВТ во время беременности. Врачам рекомендуется вносить информацию о пациентах в этот регистр с помощью электронной почты [SM\\_APR@APRegistry.com](mailto:SM_APR@APRegistry.com).

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

##### 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. У крыс эффекта в отношении спаривания или фертильности при применении этравирина не наблюдалось.

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

Этравирин оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

## Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота  $\geq 10\%$ ) любой степени тяжести, отмеченными при применении этравирина, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. Частота прекращения терапии в связи с любой нежелательной реакцией в исследованиях III фазы составила 7,2% в группе пациентов, получавших этравирин. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии, была сыпь.

## Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции у пациентов, получавших этравирин, представлены в таблице 2. Нежелательные реакции перечислены в зависимости от системно-оргannого класса и частоты. В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций определена как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10\,000$ ).

**Таблица 2.** Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях этравирина и в пострегистрационном периоде

| Частота нежелательной реакции                                                         | Нежелательная реакция                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>                             |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов                                                                                                                         |
| Нечасто                                                                               | Снижение числа лейкоцитов                                                                                                                                                   |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                                          |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Гиперчувствительность к препарату                                                                                                                                           |
| Нечасто                                                                               | Синдром восстановления иммунитета                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                                                |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия |
| <i>Психические нарушения</i>                                                          |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Тревожность, бессонница, нарушения сна                                                                                                                                      |
| Нечасто                                                                               | Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           |                                                                                                                                                                             |
| Очень часто                                                                           | Головная боль                                                                                                                                                               |
| Часто                                                                                 | Периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость                                                                                                      |
| Нечасто                                                                               | Судороги, обморок, тремор, гиперсомния, нарушение внимания                                                                                                                  |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                                             |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Нечеткость зрения                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>                                  |                                                                                                                                                                             |
| Нечасто                                                                               | Вертиго                                                                                                                                                                     |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Инфаркт миокарда                                                                                                                                                            |
| Нечасто                                                                               | Фибрилляция предсердий, стенокардия                                                                                                                                         |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Артериальная гипертензия                                                                                                                                                    |
| Редко                                                                                 | Геморрагический инсульт <sup>a</sup>                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> |                                                                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Одышка при нагрузке                                                                                                                                                         |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечасто                                                             | Бронхоспазм                                                                                                                                                                                          |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                 |                                                                                                                                                                                                      |
| 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 к рвоте                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>           |                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                               | Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)                                                                                               |
| Нечасто                                                             | Гепатит, стеатоз печени, цитолитический гепатит, гепатомегалия                                                                                                                                       |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                 |                                                                                                                                                                                                      |
| Очень часто                                                         | Сыпь                                                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                               | Ночная потливость, сухость кожи, пруриго                                                                                                                                                             |
| Нечасто                                                             | Ангioneвротический отек <sup>а</sup> , отек лица, гипергидроз                                                                                                                                        |
| Редко                                                               | Синдром Стивенса–Джонсона <sup>а</sup> , мультиформная эритема <sup>а</sup>                                                                                                                          |
| Очень редко                                                         | Токсический эпидермальный некролиз <sup>а</sup> , DRESS-синдром <sup>б</sup>                                                                                                                         |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>             |                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                               | Почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> |                                                                                                                                                                                                      |
| Нечасто                                                             | Гинекомастия                                                                                                                                                                                         |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                   |                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                               | Утомляемость                                                                                                                                                                                         |
| Нечасто                                                             | Заторможенность                                                                                                                                                                                      |

<sup>а</sup> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, отличных от DUET-1 и DUET-2.

<sup>б</sup> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Сыпь*

При применении этравирина описаны случаи возникновения сыпи. Чаще всего кожная сыпь была легкой или умеренно выраженной, обычно макулярной, макулопапулезной или эритематозной, чаще всего возникала на 2-й неделе терапии и редко наблюдалась после 4-й недели. В большинстве случаев такая сыпь не требовала специального лечения и обычно исчезала через 1–2 недели на фоне продолжающегося лечения. Частота сыпи в группе этравирина в исследованиях DUET была выше у женщин, чем у мужчин (о возникновении сыпи 2-й степени и выше сообщалось у 9 [15,0%] из 60 женщин и у 51 [9,5%] из 539 мужчин; об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 3 [5,0%] из 60 женщин и у 10 [1,9%] из 539 мужчин). Не отмечалось различий в степени тяжести сыпи или прекращения терапии в связи с половой принадлежностью.

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 возрасти во время применения АРВТ.

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРВТ 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, распространенной ВИЧ-инфекцией или длительным применением комбинированной АРВТ. Частота развития остеонекроза неизвестна.

#### *Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С*

Согласно результатам объединенного анализа данных исследований DUET-1 и DUET-2, частота развития нарушений функции печени была несколько выше у пациентов с коинфекцией, получавших этраvirин, чем у пациентов с коинфекцией в группе плацебо. Препарат АРУВИРЕТ должен применяться у этих пациентов с осторожностью.

#### Дети

Оценка безопасности у детей и подростков (от 1 до 18 лет) основана на двух исследованиях в одной группе. PIANO (TMC125-C213) – это исследование II фазы, в котором 101 пациент в возрасте от 6 до 18 лет, инфицированный ВИЧ-1 и ранее принимавший антиретровирусные препараты, получал этраvirин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. TMC125-C234/ИМРААСТР1090 – это исследование I/II фазы, в котором 26 пациентов в возрасте от 1 до 6 лет, инфицированных ВИЧ-1 и ранее принимавших антиретровирусные препараты, принимали этраvirин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

В исследованиях PIANO и TMC125-C234/ИМРААСТР1090 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  $\geq 2$ -й степени тяжести наблюдалась у 13 (20,3%) из 64 лиц женского пола и у 2 (5,4%) из 37 лиц мужского пола; об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 4 (6,3%) из 64 лиц женского пола и у 0 (0%) из 37 лиц мужского пола. Чаще сыпь была легкой или средней степени тяжести, макулезного/папулезного типа и появлялась на 2-й 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 этраvirина у ВИЧ-1-инфицированных детей и подростков, получавших этраvirин 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%).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

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

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: [dlsmi@pharm.kg](mailto:dlsmi@pharm.kg)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Данных о симптомах передозировки этравирином 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.

##### Лечение

Не существует специфического антидота при передозировке этравирином. Терапия

передозировки препаратом АРУВИРЕТ включает общие поддерживающие меры, в том числе наблюдение за жизненно важными показателями и клиническим состоянием пациента. Поскольку этравирин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, диализ вряд ли приведет к значительному выведению действующего вещества.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы обратной транскриптазы.  
Код АТХ: J05AG04.

#### Механизм действия

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

#### Противовирусная активность *in vitro*

Этравирин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 дикого типа в Т-клеточных линиях и первичной культуре клеток с медианой значений полумаксимальной эффективной концентрации (ЕС<sub>50</sub>) от 0,9 до 5,5 нмоль. Этравирин обладает активностью в отношении широкого круга возбудителей ВИЧ-1 группы М (подтипы А, В, С, D, E, F, G) и первичных изолятов ВИЧ-1 группы О, для которых значения ЕС<sub>50</sub> варьируют от 0,3 до 1,7 нмоль и от 11,5 до 21,7 нмоль соответственно. Хотя этравирин демонстрирует активность *in vitro* в отношении дикого типа ВИЧ-2 с медианой значений ЕС<sub>50</sub> от 5,7 до 7,2 мкмоль, лечение инфекции ВИЧ-2 этравирином не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных.

Этравирин сохраняет активность против штаммов ВИЧ-1, резистентных к НИОТ и/или ингибиторам протеазы. В дополнение этравирин демонстрирует кратное изменение ЕС<sub>50</sub> ≤3 мкмоль против 60% из 6171 клинического изолята, резистентного 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 антиретровирусными препаратами других классов. Пограничное значение сниженной эффективности этравирина (>2 мутаций, связанных с этравирином, в начале терапии) применяется, когда этравирин используется в комбинации с усиленным ингибитором протеазы. Это пограничное значение может быть ниже при применении схемы комбинированной АРВТ, которая не содержит усиленный ингибитор протеазы.

В исследованиях III фазы 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 этравирина-содержащих схем.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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

**Таблица 3.** Расчетные параметры популяционной фармакокинетики этравирина (200 мг 2 раза в сутки) у взрослых пациентов с ВИЧ-1-инфекцией (объединенные данные исследований III фазы на неделе 48)\*

| Параметры                                                               | Этравирин 200 мг 2 раза в сутки (n=575) |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>AUC<sub>12ч</sub>, нг×ч/мл</i>                                       |                                         |
| Геометрическое среднее ± стандартное отклонение                         | 4522±4710                               |
| Медиана (диапазон)                                                      | 4380 (458–59 084)                       |
| <i>Начальная концентрация препарата в крови (C<sub>0ч</sub>), нг/мл</i> |                                         |
| Геометрическое среднее ± стандартное отклонение                         | 297±391                                 |
| Медиана (диапазон)                                                      | 298 (2–4852)                            |

*Примечание.* Средняя скорректированная по связыванию с белками EC<sub>50</sub> для клеток MT4, инфицированных ВИЧ-1/ИВВ *in vitro*, составляет 4 нг/мл.

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

### Абсорбция

Внутривенная лекарственная форма этравирина недоступна, поэтому его абсолютная биодоступность неизвестна. После приема внутрь с пищей максимальная концентрация этравирина в плазме крови 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. Однако системная экспозиция этравирина снижалась приблизительно на 50% при приеме препарата натощак по сравнению с применением после приема пищи. Таким образом, этравирин следует принимать после приема пищи.

### Распределение

Этравирин примерно на 99,9% связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином (99,6%) и α<sub>1</sub>-кислым гликопротеином (97,66–99,02%), *in vitro*.

Распределение этравирина в других жидкостях, отличных от плазмы (например, в спинномозговой жидкости, секрете половых органов и т.д.), у человека не изучалось.

### Биотрансформация

В экспериментах с микросомами печени человека *in vitro* было отмечено, что этравирин подвергается в основном окислительному метаболизму печеночными изоферментами семейства CYP450 (CYP3A) и, в меньшей степени, печеночными изоферментами семейства CYP2C с последующим глюкуронированием.

### Элиминация

После приема внутрь дозы меченного  $^{14}\text{C}$ -этравирина 93,7 и 1,2% введенной дозы обнаруживалось в кале и моче соответственно. Этравирин в неизмененном виде в кале составлял от 81,2 до 86,4% от введенной дозы. В моче неизмененный этравирин не был обнаружен. Конечный период полувыведения этравирина составлял примерно 30–40 ч.

### 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 и 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 крови у представителей европеоидной и негроидной рас, а также латиноамериканцев. Фармакокинетика у людей других рас изучена недостаточно.

### Печеночная недостаточность

Этравирин метаболизируется и выводится в первую очередь печенью. В сравнительном исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд–Пью), пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд–Пью) и пациентов контрольной группы (без нарушения функции печени) 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 повышения концентрации несвязанного этравирина. Коррекции 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 этравирина у лиц с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд–Пью) не изучалось и поэтому противопоказано.

### Почечная недостаточность

Фармакокинетика этравирина у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась. Согласно результатам масс-балансового исследования этравирина с радиоактивной меткой,

с мочой выводится менее 1,2% введенной дозы этравирина. Неизмененный 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.

#### Коинфекция вирусом 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 ВИЧ-1-инфекцией и коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. В связи с тем, что данные по применению этравирина у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С ограничены, следует соблюдать осторожность при применении препарата АРУВИРЕТ у указанных групп пациентов.

#### Беременность и послеродовой период

В исследовании TMC114HIV3015 изучалось применение этравирина в дозе 200 мг 2 раза в сутки 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 крови после приема 200 мг 2 раза в сутки в рамках схемы АРВТ 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 сутки, во время беременности по сравнению с послеродовым периодом отмечались более высокие средние показатели  $C_{max}$ ,  $AUC_{12ч}$  и  $C_{min}$ . Эти параметры были сравнимы во II и III триместрах беременности (табл. 4).

**Таблица 4.** Параметры фармакокинетики общего этравирина после приема этравирина по 200 мг 2 раза в сутки в рамках схемы АРВТ во II и III триместрах беременности и после родов

| Фармакокинетика этравирина (среднее $\pm$ стандартное отклонение (медиана)) | Этравирин 200 мг 2 раза в сутки после родов (n=10) | Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, II триместр беременности (n=13) | Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, III триместр беременности (n=10) <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{min}$ , 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)                                                            |
| $AUC_{12ч}$ , НГ $\times$ Ч/МЛ                                              | 5004 $\pm$ 2521 (5246)                             | 6617 $\pm$ 2766 (6836)                                           | 6846 $\pm$ 482(6028)                                                           |

<sup>a</sup> 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 II триместре беременности по сравнению с послеродовым периодом и в 1,1, 1,4 и 1,2 раза выше соответственно в III триместре беременности по сравнению с послеродовым периодом.

#### Дети

Фармакокинетика этравирина была изучена у 122 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией в возрасте от 1 до 18 лет, ранее получавших АРВТ. Было показано, что системная экспозиция

этравирина сравнима с таковой у взрослых, получавших этравирин в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Параметры фармакокинетики этравирина ( $AUC_{12ч}$  и  $C_{0ч}$ ) представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Параметры фармакокинетики этравирина у детей от 1 до 18 лет с ВИЧ-1-инфекцией, ранее получавших лечение (анализ данных недели 48 исследований TMC125-C234/IMРААСТР1090 и PIANO)

| Диапазон возраста (годы)                        | ≥1 года до <2 лет<br>(когорта II) | ≥2 лет до <6 лет<br>(когорта I) | 6 лет до <18 лет     |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Параметр                                        | Этравирин<br>(n=6)                | Этравирин<br>(n=15)             | Этравирин<br>(n=101) |
| $AUC_{12ч}$ , нг×ч/мл                           |                                   |                                 |                      |
| Геометрическое среднее ± стандартное отклонение | 3328±3138                         | 3824±3613                       | 3729±4305            |
| Медиана (диапазон)                              | 3390 (1148–9989)                  | 3709 (1221–12999)               | 4560 (62–28 865)     |
| $C_{0ч}$ , нг/мл                                |                                   |                                 |                      |
| Геометрическое среднее ± стандартное отклонение | 193±186                           | 203±280                         | 205±342              |
| Медиана (диапазон)                              | 147 (0 <sup>а</sup> –503)         | 180 (54–908)                    | 287 (2–2276)         |

<sup>а</sup> У одного субъекта в когорте II начальные концентрации этравирина были ниже предела обнаружения во время визита оценки интенсивной фармакокинетики.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон К30  
Крахмал кукурузный  
Кальция гидрофосфата дигидрат  
Натрия крахмалгликолят (тип А)  
Кроскармеллоза натрия  
Магния стеарат  
Кремния диоксид коллоидный

### 6.2. Несовместимость

Неприменимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 120 таблеток (для дозировки 100 мг) или по 60 таблеток (для дозировки 200 мг) в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация  
АО «Р-Фарм»  
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37  
Факс: +7 (495) 956-79-38  
Электронная почта: info@rpharm.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика  
АО «Р-Фарм»  
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37  
Факс: +7 (495) 956-79-38  
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан  
ТОО «Р-Фарм Казахстан»  
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби,  
дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б), н.п №18, почтовый индекс 050059  
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)  
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00  
Электронная почта: safety\_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь  
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210  
Телефон: +37 (517) 336-00-81  
Электронная почта: safety\_BY@rpharm.ru

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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