

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛЕСИДРА, 100 мг, таблетки.

КЛЕСИДРА, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этравирин.

КЛЕСИДРА, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100,0 мг этравирина.

КЛЕСИДРА, 200 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200,0 мг этравирина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

КЛЕСИДРА, 100 мг, таблетки

Таблетки овальные, двояковыпуклые, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

КЛЕСИДРА, 200 мг, таблетки

Таблетки овальные, двояковыпуклые, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат КЛЕСИДРА применяется при лечении инфекции вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) у взрослых, которые ранее получали антиретровирусные препараты, и детей с 2 лет с массой тела не менее 30 кг, которые ранее получали антиретровирусные препараты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение этравирином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Препарат КЛЕСИДРА всегда следует применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые

По 200 мг (1 таблетка 200 мг или 2 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки после еды.

Пропуск дозы

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

Если пациента вырвало в течение 4 часов после приема препарата, следует принять новую дозу препарата КЛЕСИДРА 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 > 65 лет, таким образом, применять препарат у этой группы пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Дети и подростки (от 2 до 18 лет)

Рекомендованная доза этравирина для детей и подростков (с массой тела не менее 30 кг) см. таблицу ниже. Препарат КЛЕСИДРА следует принимать перорально после еды.

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

Масса тела	Доза	Таблетки
≥ 30 кг	По 200 мг 2 раза в сутки	2 таблетки 100 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 200 мг 2 раза в сутки

Дети (младше 2 лет)

Препарат КЛЕСИДРА не должен применяться у детей младше 2 лет. Доступные в настоящее время данные о применении у детей в возрасте от 1 до 2 лет, представленные в разделах 4.8. и 5, 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 КЛЕСИДРА, могут измельчить их и размешать в стакане воды. В этом случае последовательность действий следующая:

- поместить таблетку (таблетки) в 5 мл (1 чайная ложка) воды, или в количество воды, достаточное для полного покрытия таблетки;
- тщательно перемешать в течение около 1 минуты до тех пор, пока вода не станет выглядеть как молоко;
- если необходимо, можно добавить больше воды, до 30 мл (2 столовые ложки), апельсинового сока или молока (пациенты не должны помещать таблетки в апельсиновый сок или молоко без предварительного растворения в воде);
- немедленно выпить содержимое стакана;
- для обеспечения приема полной дозы стакан следует несколько раз ополаскивать водой, апельсиновым соком или молоком и полностью выпивать содержимое.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к этравирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Дети с массой тела менее 30 кг (в связи с невозможностью осуществления режима дозирования)
- Период грудного вскармливания
- 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: ритонавир (при приеме в дозе 600 мг 2 раза в день); противовирусные средства (комбинация элбасвир/гразопревир)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пожилые пациенты
- Беременность (см. раздел 4.6)
- Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С
- Пациенты с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью)
- Не рекомендуется совместное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови, и с препаратами, концентрация которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирином: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин, рилпивирин); ингибиторы протеазы без одновременного приема низкой дозы ритонавира (нелфинавир, индинавир); маравирок (при совместном применении с фосампренавиром и ритонавиром); комбинация типранавир/ритонавир; ингибиторы протеазы при совместном применении с кобицистатом (атазанавир, дарунавир); противосудорожные средства (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин); противотуберкулезные препараты (рифампицин,

рифапентин); антиагреганты (клопидогрел); противовирусные препараты (даклатасвир); лекарственные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)

- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами: амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропафенон, хинидин, дексаметазон (системно); циклоспорин, сиролимус, такролимус; рифабутин (в сочетании с бустированным ингибитором протеазы)

Особые указания

Несмотря на полученное подтверждение эффективного подавления вирусной инфекции при проведении антиретровирусной терапии (АРТ), 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 КЛЕСИДРА следует оптимально применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, обладающими активностью в отношении конкретного типа вируса, имеющегося у пациента. Снижение вирусологического ответа на терапию этравирином отмечалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вызванной штаммами, имеющими одновременно 3 или более мутаций из нижеперечисленных: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S.

Заключение о значимости отдельных мутаций или сочетаний мутаций должно делаться с учетом дополнительных данных: рекомендуется обращаться к актуальным современным системам интерпретации для оценки результатов теста на резистентность.

При применении этравирин 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 этравирин 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 КЛЕСИДРА следует отменить.

Клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития реакций со

стороны кожи у пациентов с кожными реакциями, связанными с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), в анамнезе. Следует соблюдать осторожность у пациентов с реакциями со стороны кожи при применении ННИОТ в анамнезе, в особенности 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 смертельными исходами. DRESS-синдром характеризуется сыпью, лихорадкой, эозинофилией и системными проявлениями (включая, но не ограничиваясь: тяжелая сыпь, либо сыпь с лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, очаги поражения ротовой полости, конъюнктивит, гепатит и эозинофилия). Как правило, он развивается примерно через 3–6 недель, а исход в большинстве случаев носит благоприятный характер при условии отмены лечения и начала терапии кортикостероидами. Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае развития тяжелой сыпи или реакций гиперчувствительности. При диагностике реакций гиперчувствительности во время терапии препаратом КЛЕСИДРА необходимо немедленно ее отменить.

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

Пациентам, прекратившим терапию препаратом КЛЕСИДРА 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 второй неделе терапии и редко наблюдается после 4-й недели. В большинстве случаев такая сыпь не требует специального лечения и обычно исчезает через 1–2 недели на фоне продолжающегося лечения. При назначении препарата КЛЕСИДРА 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 или старше и 53 пациента в возрасте 56–64 лет получали терапию этравирином. Тип и частота побочных эффектов 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, которым требуется сопутствующая лекарственная терапия, либо имеющим сопутствующие заболевания, в связи с которыми может наблюдаться дополнительное повышение экспозиции этравирина.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью, а также обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Возможны эффекты в отношении экспозиции несвязанного препарата (что не изучено) и, таким образом, следует соблюдать осторожность у пациентов с умеренным 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 пациентам с тяжелым нарушением функции печени противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С

Следует соблюдать осторожность при применении препарата КЛЕСИДРА у пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, в связи с ограниченными данными по применению этравирина у данной группы пациентов.

Нельзя исключить потенциальную возможность увеличения риска повышения уровня печеночных ферментов.

Масса тела и метаболические показатели

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или латентные оппортунистические инфекции, которая может

проявляться ухудшением клинического состояния и усилением имеющихся симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Имеются сообщения о возникновении аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета. Срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

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

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

Дети

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

таблеток, растворенных в жидкости, следует рассмотреть терапию другим антиретровирусным препаратом.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Препарат КЛЕСИДРА содержит натрий (3,57 мг в дозировке 100 мг, 6,25 мг в дозировке 200 мг).

Препарат КЛЕСИДРА содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию этравирина в плазме

Этравирин метаболизируется системой цитохрома P450 CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, а его метаболиты подвергаются глюкуронированию под влиянием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы. Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могут повышать клиренс этравирина, вследствие чего снижается его концентрация в плазме.

Одновременное применение препарата КЛЕСИДРА и препаратов, которые ингибируют изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, может снижать клиренс этравирина и повышать его концентрацию в плазме.

Лекарственные препараты, на метаболизм которых влияет этравирин

Этравирин является слабым индуктором изофермента CYP3A4. Совместное применение препарата КЛЕСИДРА и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментом CYP3A4, может приводить к снижению концентраций таких препаратов в плазме и, следовательно, ослаблять или укорачивать их терапевтические эффекты.

Этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Этравирин также является слабым ингибитором Р-гликопротеина. Совместное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP2C9 или CYP2C19 или транспортируются с помощью Р-гликопротеина, может повышать концентрацию таких препаратов в плазме и, следовательно, усиливать или продлевать их терапевтические или побочные эффекты.

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

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между этравирином и совместно применяемыми лекарственными препаратами перечислены ниже (повышение указано как «↑», снижение как «↓», отсутствие изменений как «↔», отсутствие данных исследований как «н/о», доверительный интервал как «ДИ»).

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

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
	значительное снижение концентрации этравирина в плазме и потеря терапевтического эффекта препарата КЛЕСИДРА. Совместное применение препарата КЛЕСИДРА и рилпивирин может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме и потере его терапевтического эффекта.	
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира или кобицистата в низкой дозе)</i>		
Индинавир	При совместном применении препарата КЛЕСИДРА с индинавиром может отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потеря его терапевтического эффекта.	Препарат КЛЕСИДРА не рекомендуется применять совместно с индинавиром.
Нелфинавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что препарат КЛЕСИДРА повысит концентрацию нелфинавира в плазме.	Препарат КЛЕСИДРА не рекомендуется применять совместно с нелфинавиром.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах</i>		
Атазанавир/ ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки	<u>Атазанавир</u> AUC ↓ 0,86 (0,79–0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55–0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89–1,05) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,30 (1,18–1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12–1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17–1,44)	Препарат КЛЕСИДРА и комбинация атазанавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Дарунавир/ ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки	<u>Дарунавир</u> AUC ↔ 1,15 (1,05–1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90–1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01–1,22) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54–0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44–0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57–0,82)	Препарат КЛЕСИДРА и комбинация дарунавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Фосампренавир/ ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки	<u>Ампренавир</u> AUC ↑ 1,69 (1,53–1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39–2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47–1,79) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	При совместном применении с препаратом КЛЕСИДРА может потребоваться снижение доз в комбинациях ампренавир/ритонавир и фосампренавир/ритонавир. Для снижения доз может рассматриваться применение раствора для приема внутрь.

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
Лопинавир/ ритонавир (в таблетках) 400/100 мг 2 раза в сутки	<u>Лопинавир</u> AUC ↔ 0,87 (0,83–0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73–0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82–0,96) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,65 (0,59–0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49–0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64–0,78)	Препарат КЛЕСИДРА и комбинация лопинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Саквинавир/ ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки	<u>Саквинавир</u> AUC ↔ 0,95 (0,64–1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46–1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70–1,42) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,67 (0,56–0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58–0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53–0,75)	Препарат КЛЕСИДРА и комбинация саквинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Типранавир/ ритонавир 500/200 мг 2 раза в сутки	<u>Типранавир</u> AUC ↑ 1,18 (1,03–1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96–1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02–1,27) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13–0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22–0,40)	Не рекомендуется совместно применять комбинацию типранавир/ритонавир и препарат КЛЕСИДРА.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом</i>		
Атазанавир/ кобицистат Дарунавир/ кобицистат	Взаимодействия не изучались. При совместном применении препарата КЛЕСИДРА с комбинацией атазанавир/кобицистат или комбинацией дарунавир/кобицистат может снижаться концентрация ингибитора протеазы и/или кобицистата в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.	Не рекомендуется совместное применение препарата КЛЕСИДРА с комбинацией атазанавир/кобицистат или комбинацией дарунавир/кобицистат.
<i>Блокаторы CCR5 рецепторов</i>		
Маравирок 300 мг 2 раза в день	<u>Маравирок</u> AUC ↓ 0,47 (0,38–0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53–0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28–0,57) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98–1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95–1,17)	Рекомендованная доза маравирока при совместном применении с препаратом КЛЕСИДРА в присутствии мощных ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампренавир/ритонавир, применять которые в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекция дозы препарата КЛЕСИДРА не требуется.
Маравирок/ дарунавир/ ритонавир	<u>Маравирок*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57–3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51–6,15)	

Лекарственные препараты	Влияние на концентрации препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
150/600/100 мг 2 раза в сутки	$C_{\max} \uparrow 1,77$ (1,20–2,60) * По сравнению с маравироком 150 мг 2 раза в сутки.	
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид 90 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин*</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{0h} \leftrightarrow^a$ Концентрация энфувиртида не изучалась, влияния не ожидается. * По данным анализа популяционной фармакокинетики.	При совместном применении препарата КЛЕСИДРА и энфувиртида взаимодействия не ожидается.
Ингибиторы интегразы ВИЧ		
Долутеграви́р 50 мг 1 раз в сутки	<u>Долутеграви́р</u> $AUC \downarrow 0,29$ (0,26–0,34) $C_{\min} \downarrow 0,12$ (0,09–0,16) $C_{\max} \downarrow 0,48$ (0,43–0,54) <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$	Этравирин значительно снижает концентрации долутеграви́ра в плазме. Влияние этравирина на концентрацию долутеграви́ра в плазме снижалось посредством совместного применения комбинаций дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир, и предполагается, что оно также может снижаться под воздействием комбинации атазанавир/ритонавир.
Долутеграви́р + дарунавир/ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 600/100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутеграви́р</u> $AUC \downarrow 0,75$ (0,69–0,81) $C_{\min} \downarrow 0,63$ (0,52–0,77) $C_{\max} \downarrow 0,88$ (0,78–1,00) <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$	Препарат КЛЕСИДРА можно применять в комбинации с долутеграви́ром только в случае одновременного применения комбинаций: атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир. Такие комбинации можно использовать без коррекции дозы.
Долутеграви́р + лопинавир/ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 400/100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутеграви́р</u> $AUC \leftrightarrow 1,11$ (1,02–1,20) $C_{\min} \uparrow 1,28$ (1,13–1,45) $C_{\max} \leftrightarrow 1,07$ (1,02–1,13) <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$	Препарат КЛЕСИДРА и ралтеграви́р могут применяться без коррекции доз.
Ралтеграви́р 400 мг 2 раза в сутки	<u>Ралтеграви́р</u> $AUC \downarrow 0,90$ (0,68–1,18) $C_{\min} \downarrow 0,66$ (0,34–1,26) $C_{\max} \downarrow 0,89$ (0,68–1,15) <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow 1,10$ (1,03–1,16) $C_{\min} \leftrightarrow 1,17$ (1,10–1,26) $C_{\max} \leftrightarrow 1,04$ (0,97–1,12)	
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин 0,5 мг однократно	<u>Дигоксин</u> $AUC \uparrow 1,18$ (0,90–1,56) $C_{\min}$ Н/о	Препарат КЛЕСИДРА и дигоксин могут применяться без коррекции доз. Рекомендуется наблюдать за

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
	$C_{\max} \uparrow 1,19$ (0,96–1,49)	концентрацией дигоксина при одновременном применении с препаратом КЛЕСИДРА.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат КЛЕСИДРА будет снижать концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме.	Требуется соблюдать осторожность; по мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с препаратом КЛЕСИДРА.
АНТИБИОТИКИ		
Азитромицин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных взаимодействий между азитромицином и препаратом КЛЕСИДРА.	Препарат КЛЕСИДРА и азитромицин могут применяться без коррекции доз.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	<u>Кларитромицин</u> $AUC \downarrow 0,61$ (0,53–0,69) $C_{\min} \downarrow 0,47$ (0,38–0,57) $C_{\max} \downarrow 0,66$ (0,57–0,77) <u>14-гидрокси-кларитромицин</u> $AUC \uparrow 1,21$ (1,05–1,39) $C_{\min} \leftrightarrow 1,05$ (0,90–1,22) $C_{\max} \uparrow 1,33$ (1,13–1,56) <u>Этравирин</u> $AUC \uparrow 1,42$ (1,34–1,50) $C_{\min} \uparrow 1,46$ (1,36–1,58) $C_{\max} \uparrow 1,46$ (1,38–1,56)	Концентрация кларитромицина в плазме снижалась под воздействием этравирин; однако, концентрация активного метаболита, 14-гидрокси-кларитромицина, возрастала. Поскольку 14-гидрокси-кларитромицин обладает сниженной активностью против <i>Mycobacterium avium complex</i> (МАС), общая активность против этого патогена может быть изменена; следовательно, для лечения МАС необходимо рассмотреть альтернативные кларитромицину препараты.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат КЛЕСИДРА будет повышать концентрацию варфарина в плазме.	При совместном применении варфарина и препарата КЛЕСИДРА рекомендуется наблюдать за международным нормализованным отношением (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин будут снижать концентрацию этравирин в плазме.	Комбинация не рекомендуется.

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Флуконазол 200 мг однократно утром	<u>Флуконазол</u> AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84–0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85–1,00) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,86 (1,73–2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90–2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60–1,91)	Препарат КЛЕСИДРА и флуконазол могут применяться без коррекции доз.
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Взаимодействие не изучалось. Позаконазол, мощный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирина в плазме. Итраконазол и кетоконазол являются мощными ингибиторами, а также субстратами CYP3A4. Совместное системное применение итраконазола или кетоконазола и этравирина может повышать концентрацию этравирина в плазме. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола в плазме может снижаться под воздействием препарата КЛЕСИДРА.	Препарат КЛЕСИДРА и эти противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз.
Вориконазол 200 мг 2 раза в сутки	<u>Вориконазол</u> AUC ↑ 1,14 (0,88–1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87–1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75–1,21) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,36 (1,25–1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41–1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16–1,38)	Препарат КЛЕСИДРА и вориконазол могут применяться без коррекции доз.
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ		
Артемизинин/ люмефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	<u>Артемизинин</u> AUC ↓ 0,62 (0,48–0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67–1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55–0,94) <u>Дигидроартемизинин</u> AUC ↓ 0,85 (0,75–0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71–0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71–0,99) <u>Люмефантрин</u> AUC ↓ 0,87 (0,77–0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83–1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94–1,23) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,10 (1,06–1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04–1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06–1,17)	При совместном применении препарата КЛЕСИДРА и комбинации артемизинин/люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомалярийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артемизинина и его активного метаболита дигидроартемизинина в плазме может приводить к снижению противомалярийной эффективности. Коррекции дозы препарата КЛЕСИДРА не требуется.

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирина в плазме. Этравирин следует применять в комбинации с бустированным ингибитором протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано.	Комбинация не рекомендуется.
Рифабутин 300 мг 1 раз в сутки	При совместном применении с бустированным ингибитором протеазы: исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. Согласно историческим данным, можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазме, а также повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Без совместного применения с бустированным ингибитором протеазы (что не является рекомендованным показанием к применению этравирина): <u>Рифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,75–0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66–0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78–1,03) <u>25-О-дезацетилрифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,74–0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70–0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72–1,00) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54–0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56–0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53–0,74)	Комбинацию препарата КЛЕСИДРА с бустированным ингибитором протеазы и рифабутином следует применять с осторожностью, учитывая риск снижения концентрации этравирина и повышения концентрации рифабутина и 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Рекомендуется тщательное наблюдение за вирусологическим ответом и связанными с рифабутином нежелательными реакциями. Следует изучить информацию о применяемом бустированном ингибиторе протеазы, чтобы правильно скорректировать дозу рифабутина.
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
Диазепам	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию диазепама в плазме.	Следует рассмотреть альтернативу диазепаму.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системно)	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что дексаметазон будет снижать концентрацию этравирина в плазме.	Дексаметазон (системно) следует применять с осторожностью или рассмотреть альтернативные

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
		препараты, особенно для длительного применения.
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в сутки	<u>Этинилэстрадиол</u> AUC ↑ 1,22 (1,13–1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01–1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21–1,46) <u>Норэтиндрон</u> AUC ↔ 0,95 (0,90–0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68–0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98–1,12) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и/или прогестерона и препарата КЛЕСИДРА может применяться без коррекции доз.
ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С		
Рибавирин	Взаимодействие не изучалось, но не ожидается лекарственных взаимодействий, учитывая почечный путь выведения рибавирина.	Комбинация препарата КЛЕСИДРА и рибавирина может применяться без коррекции доз.
Даклатасвир	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении препарата КЛЕСИДРА и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира.	Совместное применение препарата КЛЕСИДРА и даклатасвира не рекомендуется.
Элбасвир/ гразопревир	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении препарата КЛЕСИДРА и комбинации элбасвир/гразопревир может снижаться концентрация элбасвира и гразопревира, приводя к снижению их терапевтического эффекта.	Совместное применение противопоказано.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Препараты зверобоя (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препараты зверобоя будут снижать концентрацию этравирина в плазме.	Комбинация не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛЮТАРИЛ-КОФЕРМЕНТА А РЕДУКТАЗЫ (ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ)		
Аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки	<u>Аторвастатин</u> AUC ↓ 0,63 (0,58–0,68) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,04 (0,84–1,30) <u>2-гидрокси-аторвастатин</u> AUC ↑ 1,27 (1,19–1,36) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,76 (1,60–1,94)	Комбинация препарата КЛЕСИДРА и аторвастатина может применяться без коррекции доз, но может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа.

Лекарственные препараты	Влияние на концентрации препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
	<u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow 1,02$ (0,97–1,07) $C_{min} \leftrightarrow 1,10$ (1,02–1,19) $C_{max} \leftrightarrow 0,97$ (0,93–1,02)	
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Взаимодействие не изучалось. Не ожидается взаимодействий между правастатином и препаратом КЛЕСИДРА. Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами CYP3A4, и при совместном применении с препаратом КЛЕСИДРА концентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может снизиться. Флувастатин и розувастатин метаболизируются CYP2C9, и при совместном применении с этравирином концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может повыситься.	Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин</u> $AUC \downarrow 0,86$ (0,76–0,97) C_{min} н/о $C_{max} \downarrow 0,94$ (0,75–1,17)	Препарат КЛЕСИДРА может применяться с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов без коррекции доз.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.	Следует соблюдать осторожность при совместном применении с системными иммуносупрессантами, т.к. при совместном применении с препаратом КЛЕСИДРА возможно изменение концентраций циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг 1 раз в сутки.	<u>R(-) метадон</u> $AUC \leftrightarrow 1,06$ (0,99–1,13) $C_{min} \leftrightarrow 1,10$ (1,02–1,19) $C_{max} \leftrightarrow 1,02$ (0,96–1,09) <u>S(+)</u> метадон $AUC \leftrightarrow 0,89$ (0,82–0,96) $C_{min} \leftrightarrow 0,89$ (0,81–0,98) $C_{max} \leftrightarrow 0,89$ (0,83–0,97) <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow^a$ $C_{min} \leftrightarrow^a$	По данным клинического статуса, во время и после совместного применения с препаратом КЛЕСИДРА изменение дозы метадона не требовалось.

Лекарственные препараты	Влияние на концентрацию препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90 % ДИ; 1,00 = отсутствие эффекта)	Рекомендации по совместному применению
	$C_{\max} \leftrightarrow^a$	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)		
Силденафил 50 мг однократно Тадалафил Варденафил	<u>Силденафил</u> AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51) $C_{\min}$ н/о $C_{\max}$ ↓ 0,55 (0,40–0,75) <u>N-десметилсилденафил</u> AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68) $C_{\min}$ н/о $C_{\max}$ ↓ 0,75 (0,59–0,96)	При совместном применении ингибиторов ФДЭ-5 и препарата КЛЕСИДРА для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5.
АНТИАГРЕГАНТЫ		
Клопидогрел	По данным <i>in vitro</i> , этравирин ингибирует CYP2C19. Таким образом, этравирин может ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный метаболит, ингибируя CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиническая значимость данного взаимодействия не продемонстрирована.	В качестве меры предосторожности совместное применение этравирина и клопидогрела не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки	<u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,41 (1,22–1,62) $C_{\min}$ н/о $C_{\max}$ ↑ 1,17 (0,96–1,43)	Препарат КЛЕСИДРА может применяться с ингибиторами протонной помпы без коррекции доз.
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	<u>Пароксетин</u> AUC ↔ 1,03 (0,90–1,18) $C_{\min}$ ↓ 0,87 (0,75–1,02) $C_{\max}$ ↔ 1,06 (0,95–1,20) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,01 (0,93–1,10) $C_{\min}$ ↔ 1,07 (0,98–1,17) $C_{\max}$ ↔ 1,05 (0,96–1,15)	Препарат КЛЕСИДРА может применяться с пароксетином без коррекции доз.

^a Сравнение основано на данных исторического контроля.

^b Исследование проводилось с применением тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки.

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

Дети

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Беременность

В качестве общего правила при выборе антиретровирусного препарата для терапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, данные, полученные на животных, также как и клинический опыт применения у беременных женщин, должны быть приняты во внимание для оценки безопасности для плода.

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

Лактация

Этравирин выделяется с грудным молоком у человека.

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

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, применявших 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 любым побочным эффектом 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 ниже. Нежелательные реакции перечислены в зависимости от системно-оргannого класса и частоты. В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Частоту возникновения нежелательных реакций классифицировали как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях этравирина и в пострегистрационном периоде

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов
	Нечасто	Снижение числа лейкоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к препарату
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия
Психические нарушения	Часто	Тревожность, бессонница, нарушения сна
	Нечасто	Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость
	Нечасто	Судороги, обморок, тремор, гиперсомния, нарушение внимания
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции (по кодировке ЧИСТ 0002)
Нарушения со стороны сердца	Часто	Инфаркт миокарда
	Нечасто	Фибрилляция предсердий, стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	Редко	Геморрагический инсульт ^a
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка при нагрузке
	Нечасто	Бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, тошнота
	Часто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови
	Нечасто	Панкреатит, кровавая рвота, позывы на рвоту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)
	Нечасто	Гепатит, стеатоз печени, цитолитический гепатит, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
	Часто	Ночная потливость, сухость кожи, пруриго
	Нечасто	Ангioneвротический отек ^a , отек лица, гипергидроз
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона ^a , мультиформная эритема ^a
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз ^a , DRESS-синдром ^b
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость
	Нечасто	Заторможенность

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

^b Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сыпь

Чаще всего кожная сыпь была легкой или умеренно выраженной, в целом являлась макулярной, макулопапулезной или эритематозной, чаще всего возникала на второй 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 DUEE была выше у женщин, чем у мужчин (о возникновении сыпи степени 2 и выше сообщалось у 9 из 60 [15,0 %] женщин и у 51 из 539 [9,5 %] мужчин; об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 3 из 60 [5,0 %] женщин и у 10 из 539 [1,9 %] мужчин). Не отмечалось различий в степени тяжести 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 возрастать во время применения антиретровирусной терапии.

Синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

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

Дети (от 1 до 18 лет)

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

В исследованиях PIANO и TMC125-C234/IMPAACT P1090 частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были сравнимы с таковыми во взрослой популяции. В исследовании PIANO о сыпи чаще сообщалось у лиц женского пола, чем у лиц мужского

пола (сыпь степени тяжести ≥ 2 наблюдалась у 13/64 (20,3 %) лиц женского пола и у 2/37 (5,4 %) лиц мужского пола; об отмене терапии в связи с сыпью сообщалось у 4/64 (6,3 %) лиц женского пола и у 0/37 (0 %) лиц мужского пола. Чаще сыпь была легкой или средней степени тяжести, макулярного/папулярного типа и появлялась на второй неделе терапии. Сыпь была в основном самоограничивающейся и в основном разрешалась в течение 1 недели на фоне продолжающейся терапии.

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

Другие особые популяции

Пациенты с ко-инфекцией вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Данных о симптомах передозировки этравирина в настоящее время нет, однако, вероятно, что наиболее частые нежелательные реакции при приеме этравирина, такие как сыпь, диарея, тошнота и головная боль, будут наиболее частыми симптомами.

Лечение

Нет специфического антидота для лечения передозировки этравирином. Терапия передозировки препаратом КЛЕСИДРА включает общие поддерживающие меры, в том числе наблюдение за жизненно важными параметрами и клиническим состоянием пациента. Поскольку этраvirин значительно связывается с белками, диализ вряд ли приведет к значительному выведению действующего вещества.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AG04

Механизм действия

Этраvirин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1. Этраvirин 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

Этраvirин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 дикого типа в Т-клеточных линиях и первичной культуре клеток с медианой значений средней эффективной концентрации (EC₅₀) от 0,9 до 5,5 нмоль. Этраvirин 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 EC₅₀ варьируют от 0,3 до 1,7 нмоль и от 11,5 до 21,7 нмоль соответственно. Хотя этраvirин демонстрирует активность *in vitro* в отношении дикого типа ВИЧ-2 с медианой значений EC₅₀ от 5,7 до 7,2 мкмоль, лечение инфекции ВИЧ-2 этравирином не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных. Этраvirин сохраняет активность против штаммов ВИЧ-1, резистентных к нуклеозидным ингибиторам

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

Резистентность

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

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

Перекрестная резистентность

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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

Параметры	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки N = 575
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{12h}) (нг*ч/мл)	
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	4522 ± 4710
Медиана (диапазон)	4380 (458–59084)
Начальная концентрация препарата в крови (C_{0h}) (нг/мл)	
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	297 ± 391
Медиана (диапазон)	298 (2–4852)

* Все пациенты с инфекцией ВИЧ-1, включенные в клинические исследования фазы III, 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.

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

Абсорбция

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

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

Влияние пищи на всасывание

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

Распределение

In vitro около 99,9 % этравирина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином (99,6 %) и с α₁-кислым гликопротеином (97,66–99,02 %). Распределение этравирина в других жидкостях (например, спинномозговая жидкость, секреты половых органов) у человека не изучалось.

Биотрансформация

Эксперименты *in vitro* с микросомами печени человека показали, что этравирин в основном подвергается окислительному метаболизму под действием печеночных изоферментов семейства CYP450 (CYP3A) и, в меньшей степени, семейства CYP2C, с последующей

глюкуронизацией.

Элиминация

После приема внутрь дозы меченого ^{14}C -этравирина 93,7 % и 1,2 % принятой дозы обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного этравирина в кале приходилось 81,2–86,4 % принятой дозы. В моче этравирин в неизмененном виде не обнаружен. Конечный элиминационный период этравирина составляет около 30–40 часов.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика этравирина не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью. Согласно результатам масс-балансового исследования ^{14}C -этравирина с радиоактивной меткой, с мочой выводится менее 1,2 % 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.

Печеночная недостаточность

Этравирин метаболизируется и выводится в первую очередь печенью. В исследовании, где проводилось сравнение 8 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими контрольными участниками и 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими контрольными участниками, фармакокинетические показатели при использовании различных доз этравирина не отличались у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Однако, концентрация несвязанного этравирина не измерялась. Можно ожидать повышение концентрации несвязанного этравирина. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени не требуется, однако, следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Применение этравирина не изучалось у лиц с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) и поэтому противопоказано.

Ко-инфекция вирусами гепатита В и/или С

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

применении у пациентов с ко-инфекцией вирусами гепатита В и/или С ограничены, следует соблюдать осторожность при применении препарата КЛЕСИДРА 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 после приема 200 мг 2 раза в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии в целом была выше во время беременности, чем после родов. Разница была менее выраженной для концентрации свободного этравирина.

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

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

Фармакокинетика этравирина Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (медиана)	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, после родов N = 10	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, второй триместр беременности N = 13	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, третий триместр беременности N = 10 ^a
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_{12h} , нг*ч/мл	5004 $\pm$ 2521 (5246)	6617 $\pm$ 2766 (6836)	6846 $\pm$ 482 (6028)

^a n = 9 для AUC_{12h}

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

Влияние пола

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

Влияние расы

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

Лица пожилого возраста

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

Дети и подростки (от 1 до 18 лет)

Фармакокинетика этравирина была изучена у 122 пациентов с ВИЧ-1 инфекцией в возрасте от 1 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию. Было показано, что системная экспозиция этравирина сравнима с таковой у взрослых, получавших препарат этравирин в дозе 200 мг 2 раза в день.

Параметры фармакокинетики этравирина (AUC_{12h} и C_{0h}) представлены в таблице ниже.

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

Диапазон возраста (годы)	≥ 1 года до < 2 лет (Когорта II)	≥ 2 лет до < 6 лет (Когорта I)	6 лет до < 18 лет
Параметр	Этравирин N = 6	Этравирин N = 15	Этравирин N = 101
AUC_{12h} (нг*ч/мл)			
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	3328 ± 3 138	3824 ± 3613	3729 ± 4305
Медиана (диапазон)	3390 (1148–9989)	3709 (1221–12999)	4560 (62–28865)
C_{0h} (нг/мл)			
Геометрическая средняя ± стандартное отклонение	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Медиана (диапазон)	147 (0 ^a –503)	180 (54–908)	287 (2–2276)

^a 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

КЛЕСИДРА, 100 мг, таблетки

Просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

КЛЕСИДРА, 200 мг, таблетки

Просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) или пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид/поливинилхлорид (ПВХ/ПВДХ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 60, 120 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из

силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 2, 3, 6, 9, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.07.2025 № 17193
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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