УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» сентября 2017 г.
№N010807

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Интеленс®

Торговое название препарата
Интеленс®

Международное непатентованное название
Этравирин

Лекарственная форма
Таблетки 200 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – этравирин 200 мг,
вспомогательные вещества: гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная, целлюлоза микрокристаллическая.

Описание
Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с надписью «T200» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозиды-ингибиторы обратной транскриптазы. Этравирин.
Код АТХ J05AG04

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Фармакокинетические параметры этравирина определялись у взрослых здоровых испытуемых, а также у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, ранее получавших антиретровирусную терапию. Концентрация

этравирина в плазме крови у ВИЧ-1-инфицированных пациентов была несколько ниже (35-50%), чем у здоровых испытуемых.

Абсорбция

Внутривенная форма этравирина отсутствует, в связи с чем, абсолютная биодоступность этравирина неизвестна. После приема внутрь с пищей максимальная концентрация этравирина в плазме достигается в течение 4 часов. Абсорбция этравирина не зависит от одновременного приема внутрь ранитидина или омепразола, которые повышают pH содержимого желудка.

Влияние пищи на абсорбцию

Системное воздействие (AUC) этравирина снижалось примерно на 50%, при приеме препарата натощак, по сравнению с приемом после еды. Исходя из этого, препарат Интеленс® рекомендуется принимать после еды.

Распределение

В исследованиях *in vitro* около 99.9% этравирина связывается белками плазмы крови, преимущественно с альбумином (99.6%) и с α_1-кислым гликопротеином (97.66 – 99.02%). Распределение этравирина в других, кроме плазмы, жидкостях (например, спинномозговой жидкости, секрециях полового тракта) в организме человека не оценивалось.

Метаболизм

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека (HLMs) показывают, что в первую очередь этравирин подвергается окислительному метаболизму посредством системы печеночных изоферментов CYP450 (CYP3A) и, в меньшей степени, посредством изоферментов семейства CYP2C, с последующей глюкуронизацией.

Выведение

После приема внутрь дозы меченого ^{14}C-этравирина 93.7% и 1.2% принятой дозы обнаруживались в кале и моче соответственно. Неизмененный этравирин в кале составляет 81.2 – 86.4% принятой дозы. Неизмененный этравирин, обнаруживаемый в кале, вероятнее всего, является неабсорбированным лекарственным средством. В моче неизмененный этравирин не обнаружен. Конечный период полувыведения этравирина составляет около 30 - 40 часов.

Особые группы пациентов

Дети и подростки (возраст от 6 до менее 18 лет)

Популяционный фармакокинетический анализ этравирина у 101 ВИЧ-1-инфицированного ребенка в возрасте от 6 до менее 18 лет и весом $\geq$16 кг, ранее получавших антиретровирусную терапию, показал, что фармакокинетические параметры этравирина при его применении в дозах, рассчитанных по весу тела (примерно 5.2 мг/кг 2 раза в сутки), сопоставимы с фармакокинетическими параметрами препарата Интеленс®, принимаемого взрослыми пациентами в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Дети (возраст до 6 лет)

Фармакокинетические параметры этравирина при его применении у детей в возрасте до 6 лет в настоящее время изучаются. В настоящее время нет

достаточных данных для определения рекомендованной дозы для детей в возрасте до 6 лет или весом менее 16 кг.

Пожилой возраст

Анализ данных ВИЧ-инфицированных пациентов разного возраста (от 18 до 77 лет), включавший 6 пациентов в возрасте 65 лет и старше, показал, что фармакокинетические параметры этравирина не зависят от возраста.

Пол

Не было выявлено статистически значимых различий фармакокинетических параметров этравирина в зависимости от пола пациентов. В то же время, следует отметить, что в исследования было включено небольшое количество пациентов женского пола.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ этравирина у ВИЧ-инфицированных больных показал отсутствие различий в концентрациях этравирина между представителями европеоидной расы, латиноамериканцами и негроидной расы. Фармакокинетические параметры у представителей других рас не оценивались в досточной мере.

Нарушение функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью. В сравнительном исследовании у 8 пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью до 8 контрольных групп и у 8 пациентов с умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени до 8 контрольных групп, фармакокинетическое распределение множественных доз этравирина не изменялось у пациентов с печеночными нарушениями от легкой до умеренной степени. Однако, концентрации несвязанного этравирина не оценивались. Вероятно повышение концентраций несвязанного этравирина. Нет необходимости в коррекции дозы, но рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика этравирина не изучалась, в связи с чем, не рекомендуется его применение у данной группы пациентов .

Пациенты, коинфицированные вирусами гепатита В и/или С

Популяционный фармакокинетический анализ исследований DUET-1 и DUET-2 показал снижение клиренса (что потенциально ведет к усилению воздействия и изменению профиля безопасности) препарата Интеленс® у ВИЧ-1-инфицированных пациентов коинфицированных вирусом гепатита В и/или С. Ввиду ограниченности имеющихся данных по применению препарата Интеленс® у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В и/или С следует соблюдать особую осторожность при применении у данной группы пациентов.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика этравирина не изучалась. С мочой элиминируется менее 1.2% принятой дозы этравирина.

Этравирин в неизмененном виде в моче не обнаружен, следовательно, влияние нарушений функции почек на элиминацию этравирина минимально. Поскольку этравирин обладает очень высокой способностью связываться с белками плазмы, маловероятно его значимое выведение из организма в сколько-нибудь значимых количествах посредством гемодиализа или перитонеального диализа.

Беременность и постнатальный период

В исследовании TMC114HIV3015 этравирин в дозировке 200 мг дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными средствами оценивался у 15 беременных женщин во время второго и третьего триместра беременности и в постнатальный период. Общая концентрация этравирина после приема в дозировке 200 мг дважды в день, как правило, была выше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом (см. таблицу ниже). Различие менее выражено для концентрации несвязанного этравирина.

У женщин, принимавших этравирин в дозировке 200 мг дважды в день, наблюдались более высокие средние значения C_{max}, $AUC_{12ч}$ and C_{min} во время беременности по сравнению с постнатальным периодом. Во время второго и третьего триместра беременности средние значения данных показателей были сравнимы.

Фармакокинетические показатели общего этравирина после приема в дозировке 200 мг дважды в день в рамках антиретровирусной терапии во время второго и третьего триместра беременности и в постнатальный период.

Фармакокинетика этравирина (среднее ± SD, медиана)	**этравирин 200 мг дважды в день, постнатальный период**	**этравирин 200 мг дважды в день, второй триместр беременности**	**этравирин 200 мг дважды в день, третий триместр беременности**
N	10	13	10[a]
C_{min}, нг/мл	269 ± 182	383 ± 210	349 ± 103
	284	346	371
C_{max}, нг/мл	569 ± 261	774 ± 300	785 ± 238
	528	828	694
$AUC_{12ч}$, ч*нг /мл	5004 ± 2521	6617 ± 2766	6846 ± 1482
	5246	6836	6028

[a] n = 9 для $AUC_{12ч}$

Каждый пациент служил для себя контролем и, при внутри-индивидуальном сравнении, значения C_{min}, C_{max} и $AUC_{12ч}$ общего этравирина были 1.2-, 1.4- и 1.4-кратно выше, соответственно, во время второго триместра беременности по сравнению с постнатальным периодом и 1.1-, 1.4- и 1.2-кратно выше, соответственно, во время третьего триместра беременности по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакодинамика

Механизм действия

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1.

Этравирин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует РНК-зависимую и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков этого фермента. Этравирин обладает гибкой пространственной структурой, ввиду чего может связываться с обратной транскриптазой как минимум двумя способами. Этравирин не ингибирует ДНК-полимеразы человека (α, β и γ).

Противовирусная активность in vitro

Этравирин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 дикого типа в Т-клеточных линиях и первичных клетках со средними значениями EC_{50} в диапазоне от 0.9 до 5.5 нмоль. Этравирин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 группы М (подтипы A, B, C, D, E, F, и G) и первичных изолятов группы О со значениями EC_{50} в диапазоне от 0.3 до 1.7 нмоль и от 11.5 до 21.7 нмоль, соответственно. Хотя этравирин демонстрирует *in vitro* активность в отношении инфекции ВИЧ-2 дикого типа со средними значениями EC_{50} в пределах от 5.7 до 7.2 мкмоль, лечение этравирином инфекции ВИЧ-2 не рекомендуется, в связи с отсутствием клинических данных. Этравирин сохраняет активность в отношении штаммов вируса ВИЧ-1, резистентных к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и/или ингибиторам протеазы. Кроме того, этравирин демонстрирует кратность изменения (FC) $EC_{50} \leq 3$ против 60% из 6171 ННИОТ резистентных клинических изолятов.

Резистентность

Анализ эффективности этравирина касательно резистентности к ННИОТ в исходном состоянии проводился, главным образом, при применении этравирина в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (DUET-1 и DUET-2). Бустированные ингибиторы протеазы, такие как, дарунавир/ ритонавир, создают более высокий барьер к развитию резистентности по сравнению с другими классами антиретровирусных препаратов. Контрольные точки снижения эффективности при применении этравирина (этравирин-ассоциированные мутации в исходном состоянии >2) применимы при приеме этравирина в комбинации с бустированным ингибитором протеазы. Данная контрольная точка может быть ниже при антиретровирусной комбинированной терапии, не включающей бустированный ингибитор протеазы. Селекция *in vitro* резистентных к этравирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекция штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ, проводилась как при высокой, так и при низкой вирусной нагрузке. Развитие резистентности к этравирину обычно сопровождалось множественными мутациями обратной транскриптазы, из которых чаще всего встречались следующие: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C и M230I.

Висследованиях III фазы DUET-1 и DUET-2 наиболее часто наблюдаемыми мутациями у пациентов с отсутствием вирусологического ответа на комбинированное лечение с применением препарата Интеленс®,

были V108I, V179F, V179I и Y181C, которые обычно развивались на фоне множества других мутаций, обусловленных резистентностью к ННИОТ. Во всех других клинических исследованиях с применением препарата Интеленс® у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, наиболее часто наблюдались следующие мутации: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C и H221Y.

Перекрестная резистентность

Не рекомендуется проводить лечение эфавирензом и/или невирапином у пациентов, для которых схема лечения, содержащая этравирин, оказалась неэффективной по вирусологическому ответу.

Беременность и постнатальный период

В исследовании у 15 беременных женщин во время второго и третьего триместра беременности и в постнатальном периоде прием препарата Интеленс® (по 200 мг дважды в день) в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами, показал, что концентрация общего этравирина, как правило, была выше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом, в меньшей степени это касается концентрации несвязанного этравирина. В данном клиническом исследовании не было обнаружено новых клинически значимых данных в отношении безопасности.

Показания к применению

- лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ-1, в составе комбинированной терапии с бустированными ингибиторами протеазы и другими антиретровирусными лекарственными препаратами у взрослых пациентов и детей в возрасте старше 6 лет и весом более 16 кг, которые ранее получали антиретровирусные препараты

Способ применения и дозы

Интеленс® всегда следует применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

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

Взрослые (старше 18 лет)

Внутрь по 200 мг (1 таблетка 200 мг) два раза в день после еды.

Дети и подростки (от 6 до менее 18 лет)

Рекомендуемая доза препарата Интеленс® для лечения детей (в возрасте от 6 до менее 18 лет и весом тела ≥16 кг) рассчитывается по весу тела (см. таблицу ниже). Таблетки препарата Интеленс® принимаются внутрь после еды.

Рекомендуемая доза препарата Интеленс® для лечения детей в возрасте от 6 до менее 18 лет	
Вес тела	Доза
≥ 16 - < 20 кг	100 мг 2 р/сутки (по 1 таблетке 100 мг 2 раза в сутки)

≥ 20 - < 25 кг	125 мг 2 р/сутки*
≥ 25 - < 30 кг	150 мг 2 р/сутки*
≥ 30 кг	200 мг 2 р/сутки (по 2 таблетки 100 мг 2 раза в сутки или по 1 таблетке 200 мг 2 раза в сутки)

*Необходимо использовать таблетки Интеленс® дозировкой 25мг

Дети (до 6 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Интеленс® при лечении детей в возрасте до 6 лет и массой тела менее 16 кг не установлена. Данные отсутствуют.

Пожилой возраст

В настоящее время информация о возможности применения препарата Интеленс® для лечения пациентов старше 65 лет ограничена, в связи с чем, следует соблюдать осторожность при применении препарата в данной возрастной категории.

Нарушение функции печени

При слабой или умеренной печеночной недостаточности (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) корректировка дозы не требуется; препарат Интеленс® должен применяться с осторожностью у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. При тяжелой степени печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетические параметры препарата Интеленс® не изучались. В связи с чем, не рекомендуется применение препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Почечная недостаточность

При применении препарата Интеленс® для лечения пациентов с почечной недостаточностью корректировка дозы не требуется.

Беременность и постнатальный период

На основании имеющихся ограниченных данных, коррекция дозы не требуется во время беременности и в постнатальном периоде .

Пропуск очередной дозы

Если со времени пропуска очередной дозы препарата Интеленс® прошло менее 6 часов, пациент должен как можно скорее принять дозу препарата (строго после еды), затем прием препарата осуществляется по обычной схеме. Если со времени пропуска очередной дозы препарата Интеленс® прошло более 6 часов, пациент не должен принимать пропущенную дозу препарата, а просто возобновить прием препарата по обычной схеме.

Способ применения

Таблетки препарата Интеленс® принимают внутрь целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, например, воды. При затруднении глотания таблетки препарата Интеленс® можно измельчить и размешать в воде. Инструкция по размешиванию таблетки препарата Интеленс® в воде:

- поместить таблетку в 5 мл воды (одна чайная ложка) или в количество жидкости, достаточное, чтобы полностью покрыть препарат;

- тщательно перемешивать до полного разведения препарата, жидкость при этом должна принять непрозрачный молочно-белый вид;
- при необходимости разбавить полученную взвесь апельсиновым соком или молоком (первоначальное разведение препарата следует производить только водой);
- немедленно выпить полученную смесь;
- ополоснуть стакан несколько раз апельсиновым соком или молоком, каждый раз полностью выпивая содержимое для обеспечения получения полной дозы.

Для приготовления разведенного препарата Интеленс® нельзя использовать горячую (>40°C) или газированную воду.

Побочные действия

Ниже приводится оценка безопасности, основанная на данных, полученных у 1203 участников плацебо-контролируемых исследований III фазы DUET-1 и DUET-2, проведенных у ранее получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, 599 из которых принимали препарат Интеленс® (200 мг 2 раза в сутки). В этих объединенных испытаниях средняя продолжительность лечения пациентов в группе препарата Интеленс® составила 52.3 недели.

Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями (частота ≥ 10% в группе Интеленс®) всех степеней тяжести, которые наблюдались в исследованиях III фазы были сыпь (19.2% в группе Интеленс® по сравнению с 10.9% в группе плацебо), диарея (18.0 % группе Интеленс® в сравнении с 23.5% в группе плацебо), тошнота (14.9% в группе Интеленс® в сравнении с 12.7% в группе плацебо) и головная боль (10.9% в группе Интеленс® сравнении с 12.7% в группе плацебо). Уровень прекращения терапии по причине проявления какой-либо побочной реакции у пациентов, получавщих препарат Интеленс® составил 5.6% и у пациентов, получавших плацебо – 7.2%. Наиболее распространенной побочной реакцией, ставшей причиной прекращения терапии была сыпь (2.2% в группе Интеленс® в сравнении с 0% в группе плацебо).

Сыпь, чаще всего от легкой до умеренной степени, как правило от макулярной до макулопапулезной или эритематозной, проявлялась на второй неделе терапии, и редко после 4 недели терапии. Сыпь, в основном, самоограничивалась, и в целом, устранялась в течение 1-2 недель на фоне продолжающейся терапии. Частота возникновения сыпи была выше у женщин по сравнению с мужчинами в группе Интеленс® в испытаниях DUET (сыпь ≥2 степени сообщалась у 9/60 [15.0%] женщин по сравнению с 51/539 [9.5%] мужчин; сыпь стала причиной прекращения терапии у 3/60 [5.0%] женщин по сравнению с 10/539 [1.9%] мужчин). Различий по половому признаку в степени тяжести или прекращении лечения из-за сыпи не отмечено. Клинические данные ограничены, и повышенный риск развития кожных реакций у больных с ННИОТ-ассоциированной реакцией кожи в анамнезе, не может быть исключен .

Табличный перечень побочных действий

Нежелательные Побочные действия средней или тяжелой степени тяжести (2 степени и выше), отмеченные у пациентов при терапии препаратом Интеленс®, обобщены в таблице ниже (фоновый режим АРВ-терапии обозначен как «ФР»). Отклонения результатов лабораторных анализов, расцененные как побочные действия, включены в абзац под таблицей. Данные побочные действия перечислены согласно классу систем органов и частоте проявления. В каждой группе частоты встречаемости побочные действия приведены в порядке убывания степени тяжести. Частота определялась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 - <1/10) и нечасто (≥1/1 000 - <1/100). Редкие и очень редкие побочные действия, выявленные в ходе других исследований препарата Интеленс®, представлены после таблицы.

Исследования DUET-1 и DUET-2		
Класс систем органов	**Интеленс® + ФР**	**плацебо + ФР**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
часто		
тромбоцитопения	1.3%	1.5%
анемия	4.0%	3.8%
Нарушения со стороны иммунной системы		
нечасто		
синдром восстановления иммунитета	0.2%	0.3%
гиперчувствительность к препарату	0.8%	1.2%
Нарушения метаболизма и питания		
часто		
сахарный диабет	1.3%	0.2%
гипергликемия	1.5%	0.7%
гиперхолестеринемия	4.3%	3.6%
гипертриглицеридемия	6.3%	4.3%
гиперлипидемия	2.5%	1.3%
нечасто		
анорексия	0.8%	1.5%
дислипидемия	0.8%	0.3%
Психические нарушения		
часто		
тревожность	1.7%	2.6%
инсомния	2.7%	2.8%
нечасто		
спутанность сознания	0.2%	0.2%
дезориентация	0.2%	0.3%
кошмары	0.2%	0.2%
нарушения сна	0.5%	0.5%
нервозность	0.2%	0.3%
патологические сновидения	0.2%	0.2%
Нарушения со стороны нервной системы		
часто		
периферическая нейропатия	3.8%	2.0%
головная боль	3.0%	4.5%
нечасто		
судороги	0.5%	0.7%

обморок	0.3%	0.3%
амнезия	0.3%	0.5%
тремор	0.2%	0.3%
сонливость	0.7%	0.5%
парестезия	0.7%	0.7%
гипестезия	0.5%	0.2%
гиперсомния	0.2%	0%
нарушение внимания	0.2%	0.2%
Нарушения со стороны глаз		
нечасто		
нечеткость видения	0.7%	0%
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		
нечасто		
вертиго	0.2%	0.5%
Нарушения со стороны сердца		
часто		
инфаркт миокарда	1.3%	0.3%
нечасто		
фибрилляция предсердий	0.2%	0.2%
стенокардия	0.5%	0.3%
Нарушения со стороны сосудов		
часто		
гипертензия	3.2%	2.5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		
нечасто		
бронхоспазм	0.2%	0%
одышка при нагрузке	0.5%	0.5%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
часто		
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1.8%	1.0%
диарея	7.0%	11.3%
рвота	2.8%	2.8%
тошнота	5.2%	4.8%
боль в животе	3.5%	3.1%
метеоризм	1.5%	1.0%
гастрит	1.5%	1.0%
нечасто		
панкреатит	0.7%	0.3%
гематемезис	0.2%	0%
стоматит	0.2%	0.2%
запор	0.3%	0.5%
вздутие живота	0.7%	1.0%
сухость во рту	0.3%	0%
позывы на рвоту	0.2%	0%
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
нечасто		
гепатит	0.2%	0.3%
стеатоз печени	0.3%	0%
цитолитический гепатит	0.3%	0%
гепатомегалия	0.5%	0.2%
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
очень часто		

сыпь	10.0%	3.5%
часто		
ночная потливость	1.0%	1.0%
нечасто		
отечность лица	0.3%	0%
гипергидроз	0.5%	0.2%
зуд	0.7%	0.5%
сухость кожи	0.3%	0.2%
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
часто		
почечная недостаточность	2.7%	2.0%
Нарушения со стороны половой системы и молочных желез		
нечасто		
гинекомастия	0.2%	0%
Общие нарушения		
часто		
усталость	3.5%	4.6%
нечасто		
вялость	0.2%	0%

Дополнительные побочные действия, по крайней мере средней степени тяжести, отмеченные в других исследованиях, включали, ангионевротический отек, мультиформную эритему и геморрагический инсульт; каждое из них было отмечено не более чем у 0.5% пациентов. В ходе клинической разработки препарата Интеленс® отмечены случаи проявления синдрома Стивенса-Джонсона (редко; <0.1%) и токсического эпидермального некролиза (очень редко; < 0.01%).

Отклонения со стороны лабораторных показателей

Появившиеся в ходе лечения отклонения со стороны клинических лабораторных анализов (3 или 4 степени), расцененные как побочные действия,, и отмеченные у ≥2% больных в группе препарата Интеленс® в сравнении с группой плацебо были: повышение уровней амилазы (8.9% в сравнении с 9.4%), креатинина (2.0% в сравнении с 1.7%), липазы (3.4% в сравнении с 2.6%), общего холестерина (8.1% в сравнении с 5.3%), липопротеинов низкой плотности (7.2% в сравнении с 6.6%), триглицеридов (9.2% в сравнении с 5.8%), глюкозы (3.5% в сравнении с 2.4%), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (3.7% в сравнении 2.0%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (3.2% в сравнении с 2.0%) и, снижение количества нейтрофилов (5.0% в сравнении с 7.4%) и количества белых кровяных телец (2.0% в сравнении с 4.3%).

Описание отдельных побочных реакций

Метаболические параметры

Во время приема антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение веса и повышение уровня липидов и глюкозы в крови.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом тяжелой степени на момент инициации комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ), может наблюдаться воспалительная реакция на асимптоматическую или остаточную оппортунистическую инфекцию. Также, сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как, болезнь Грейвса); следует отметить большую вариабельность времени до проявления аутоиммунных нарушений, признаки которых могут проявиться через много месяцев после начала антиретровирусной терапии.

Остеонекроз

Отмечались случаи остеонекроза, в частности, у пациентов с наличием общепринятых факторов риска, распространенной ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Частота проявления данных случаев неизвестна .

Дети (от 6 лет до менее 18 лет)

Оценка безопасности у детей и подростков основана на результатах анализа данных исследования II фазы (PIANO), длительностью до 48 недель, проведенного в одной группе из 101 ВИЧ-1-инфицированного ребенка, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 6 до менее 18 лет и весом ≥16 кг, которые получали препарат Интеленс® в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. Частота, тип и тяжесть нежелательных побочных реакций у детей была сопоставима с соответствующим показателем для взрослых. Сыпь чаще наблюдалась у пациентов женского пола, нежели мужского (сыпь 2 степени и выше отмечалась у 13 из 64 [20.3%] пациентов женского пола в сравнении с 2 из 37 [5.4%] мужского; прекратили терапию вследствие появления сыпи 4 из 64 [6.3%] пациентов женского пола в сравнении с 0 из 37 [0%] мужского. Сыпь чаще была легкой или средней степени тяжести, макулезного/папулезного типа и развивалась на второй неделе терапии. Проявления сыпи были склонны к самоограничению и обычно разрешались в течение одной недели на фоне продолжающейся терапии.

Другие особые группы пациентов

Пациенты коинфицированные вирусом гепатита В и/или С

В сводном анализе результатов исследований DUET-1 и DUET-2, частота развития нарушений со стороны печени была выше у коинфицированных больных, получавших препарат Интеленс®, в сравнении с коинфицированными пациентами в группе плацебо. Следует с осторожностью применять препарат Интеленс® у данной группы пациентов.

Побочные реакции, выявленные из пост-маркетингового опыта применения препарата Интеленс®

Сообщалось о случаях проявления реакций гиперчувствительности, включая DRESS, связанных с применением препарата Интеленс®. Данные реакции гиперчувствительности характеризовались сыпью, повышением температуры и, в некоторых случаях, с вовлечением органов (включая, но не ограничиваясь, сыпью тяжелой степени или сыпью, сопровождающейся

повышением температуры, общим недомоганием, усталостью, мышечными болями или болями в суставах, волдырями, поражениями в ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и эозинофилией) .

Противопоказания

- гиперчувствительность к этравирину или любому компоненту препарата
- детский и подростковый возраст до 6 лет или масса тела менее 16 кг
- беременность и период лактации
- одновременное применение с эфавирензом, невирапином, рилпивирином, индинавиром, нелфинавиром, типранавиром/ритонавиром, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, рифапентином, Зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*)
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью)

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию этравирина в плазме крови

Этравирин метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19 с последующей глюкуронизацией метаболитов уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазой. Применение лекарственных препаратов, стимулирующих активность CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, может сопровождаться увеличением клиренса этравирина, и, соответственно, уменьшением концентрации этравирина в плазме крови. Одновременное применение препарата Интеленс® и лекарственных препаратов, ингибирующих действие CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, может сопровождаться снижением клиренса этравирина, и, соответственно, увеличением концентрации этравирина в плазме крови.

Лекарственные препараты, на действие которых может повлиять применение этравирина

Этравирин является слабым индуктором изофермента CYP3A4. Одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются в основном CYP3A4, может приводить к снижению концентраций этих лекарственных средств в плазме крови и ослаблять их терапевтический эффект.

Этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Этравирин также является слабым ингибитором P-гликопротеина. Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном CYP2C9 или CYP2C19, а также транспорт которых производится P-гликопротеином, может повышать их концентрацию в плазме и усиливать или пролонгировать их терапевтические и побочные эффекты.

Информация об известных или теоретических взаимодействиях препарата Интеленс® с отдельными антиретровирусными и не антиретровирусными лекарственными препаратами представлена в таблице ниже.

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между этравирином и совместно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», уменьшение - как «↓», отсутствие влияния - как «↔», НИ – не исследовалось, ДИ – доверительный интервал)).

Взаимодействия и рекомендации по дозировке при приеме с другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат в соответствии с терапевтической областью	Воздействие на уровни лекарственных средств Среднеквадратичные значения Среднее соотношение	Рекомендации относительно совместного применения
Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин 400 мг 1 р/сутки	диданозин AUC ↔ 0.99 (0.79-1.25) C_{min} НИ C_{max} ↔ 0.91 (0.58-1.42) этравирин AUC ↔ 1.11 (0.99-1.25) C_{min} ↔ 1.05 (0.93-1.18) C_{max} ↔ 1.16 (1.02-1.32)	Значимого влияния на фармакокинетические параметры диданозина и этравирина не наблюдалось. Комбинацию можно использовать без коррекции доз.
Тенофовира дизопроксила фумарат 300 мг /сутки	тенофовир AUC ↔ 1.15 (1.09-1.21) C_{min} ↑ 1.19 (1.13-1.26) C_{max} ↑ 1.15 (1.04-1.27) этравирин AUC ↓ 0.81 (0.75-0.88) C_{min} ↓ 0.82 (0.73-0.91) C_{max} ↓ 0.81 (0.75-0.88)	Значимого влияния на фармакокинетические параметры тенофовира и этравирина не наблюдалось. Комбинацию можно использовать без коррекции доз.
Другие НИОТ	Не изучено, но ввиду преимущественного пути выделения других НИОТ (например, абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, ставудина и зидовудина) через почки, лекар-ственного взаимодействия не ожидается.	Этравирин с данными НИОТ может использоваться без коррекции доз.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз Невирапин Рилпивирин	Одновременное применение эфавиренза и невирапина с этравирином может вызвать значительное снижение концентрации этравирина в плазме и уменьшение терапевтического эффекта Интеленс®. Совместное применение препарата Интеленс® с рилпивирином может стать	Комбинированное применение препарата Интеленс® и других ННИОТ не рекомендуется.

	причиной снижения плазменных концентраций рилпивирина и потере терапевтического эффекта рилпивирина.	
Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) - не бустированные (без сочетания с низкими дозами ритонавира)		
Индинавир	Одновременное применение индинавира с препаратом Интеленс® может вызвать значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потере терапевтического эффекта индинавира.	Комбинированное применение препарата Интеленс® и индинавира не рекомендуется.
Нелфинавир	Не изучено. Ожидается, что Интеленс® будет повышать концентрации нелфинавира в плазме крови.	Комбинированное применение препарата Интеленс® и нелфинавира не рекомендуется.
Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) - бустированные (в комбинации с небольшими дозами ритонавира)		
Атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 р/сутки	<u>атазанавир</u> AUC ↓ 0.86 (0.79-0.93) C_{min} ↓ 0.62 (0.55-0.71) C_{max} ↔ 0.97 (0.89-1.05) <u>этравирин</u> AUC ↑ 1.30 (1.18-1.44) C_{min} ↑ 1.26 (1.12-1.42) C_{max} ↑ 1.30 (1.17-1.44)	Препарат Интеленс® с комбинацией атазанавир/ритонавир может применяться без коррекции доз.
Дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 р/сутки	<u>дарунавир</u> AUC ↔ 1.15 (1.05-1.26) C_{min} ↔ 1.02 (0.90-1.17) C_{max} ↔ 1.11 (1.01-1.22) <u>этравирин</u> AUC ↓ 0.63 (0.54-0.73) C_{min} ↓ 0.51 (0.44-0.61) C_{max} ↓ 0.68 (0.57-0.82)	Препарат Интеленс® с комбинацией дарунавир/ритонавир может применяться без коррекции доз.
Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 р/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 одновременном применении препарата Интеленс® в комбинации с фосампренавир/ритонавир и ампренавир/ритонавир может потребоваться снижение дозировки этих препаратов. Для снижения дозы можно рассмотреть применение перорального раствора.
Лопинавир/ритонавир (таблетки) 400/100 мг 2 р/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)	Препарат Интеленс® с комбинацией лопинавир/ритонавир может применяться без коррекции

	этравирин AUC ↓ 0.65 (0.59-0.71) C_{min} ↓ 0.55 (0.49-0.62) Cmax ↓ 0.70 (0.64-0.78)	дозировки.
Саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 р/сутки	саквинавир AUC ↔ 0.95 (0.64-1.42) C_{min} ↓ 0.80 (0.46-1.38) C_{max} ↔ 1.00 (0.70-1.42) этравирин AUC ↓ 0.67 (0.56-0.80) C_{min} ↓ 0.71 (0.58-0.87) C_{max} ↓ 0.63 (0.53-0.75)	Препарат Интеленс® с комбинацией саквинавир/ритонавир может применяться без коррекции доз.
Типранавир/ритонавир 500/200 мг 2 р/сутки	типранавир AUC ↑ 1.18 (1.03-1.36) C_{min} ↑ 1.24 (0.96-1.59) C_{max} ↑ 1.14 (1.02-1.27) этравирин AUC ↓ 0.24 (0.18-0.33) C_{min} ↓ 0.18 (0.13-0.25) C_{max} ↓ 0.29 (0.22-0.40)	Совместный прием типранавира/ритонавира и препарата Интеленс® не рекомендуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок 300 мг 2 р/сутки маравирок/дарунавир/ритонавир 150/600/100 мг 2р/сутки	маравирок AUC ↓ 0.47 (0.38-0.58) C_{min} ↓ 0.61 (0.53-0.71) C_{max} ↓ 0.40 (0.28-0.57) этравирин AUC ↔ 1.06 (0.99-1.14) C_{min} ↔ 1.08 (0.98-1.19) C_{max} ↔ 1.05 (0.95-1.17) маравирок* AUC ↑ 3.10 (2.57-3.74) C_{min} ↑ 5.27 (4.51-6.15) C_{max} ↑ 1.77 (1.20-2.60) * по сравнению с маравироком в дозе 150 мг 2 р/сутки	При комбинированном применении препарата Интеленс® и маравирока в сочетании с сильными ингибиторами цитохрома CYP3A (например, бустированными ИП), следует использовать режим дозирования маравирока 150 мг 2 раза в день, за исключением комбинации фосампренавир/ритонавир (при которой доза маравирока составляет 300 мг 2 раза в день) Коррекция дозы препарата Интеленс® при этом не требуется.
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид 90 мг 2 р/сутки	этравирин* AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Концентрации энфувиртида не исследовались, но какого либо значимого эффекта не ожидается * на основании популяционного анализа фармакокинетических параметров	Не ожидается возникновения лекарственного взаимодействия при комбинированном применении препарата Интеленс® и энфувиртида.
Ингибиторы переноса цепи интеразой		
Долутегравир	долутегравир	Этравирин значительно

50 мг 1 р/день Долутегравир + дарунавир/ритонавир 50 мг 1 р/день + 600/100 мг 2 р/день Долутегравир + лопинавир/ритонавир 50 мг 1 р/день + 400/100 мг 2 р/день	AUC ↓ 0.29 (0.26-0.34) C_{min} ↓ 0.12 (0.09-0.16) C_{max} ↓ 0.48 (0.43-0.54) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>долутегравир</u> AUC ↓ 0.75 (0.69-0.81) C_{min} ↓ 0.63 (0.52-0.77) C_{max} ↓ 0.88 (0.78-1.00) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>долутегравир</u> AUC ↓ 1.11 (1.02-1.20) C_{min} ↓ 1.28 (1.13-1.45) C_{max} ↓ 1.07 (1.02-1.13) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	снижает плазменные концентрации долутегравира. Влияние этравирина на плазменные концентрации долутегравира снижалось при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир, также ожидается снижение влияния при применении с комбинацией атазанавир/ритонавир. Препарат Интеленс® должен применяться с долутегравиром только при условии совместного применения с комбинацией атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир. Данная комбинация может применяться без коррекции доз.
Ралтегравир 400 мг 2 р/сутки	<u>ралтегравир</u> AUC ↓ 0.90 (0.68-1.18) C_{min} ↓ 0.66 (0.34-1.26) C_{max} ↓ 0.89 (0.68-1.15) <u>этравирин</u> AUC ↔ 1.10 (1.03-1.16) C_{min} ↔ 1.17 (1.10-1.26) C_{max} ↔ 1.04 (0.97-1.12	Препарат Интеленс® с ратлегравиром может применяться без коррекции доз.
Антиаритимические препараты		
Дигоксин 0.5 мг однократная доза	<u>дигоксин</u> AUC ↑ 1.18 (0.90-1.56) C_{min} НИ C_{max} ↑ 1.19 (0.96-1.49)	Препарат Интеленс® с дигоксином может применяться без коррекции доз. При комбинированном применении препарата Интеленс® и дигоксина рекомендуется контролировать концентрации дигоксина в плазме крови.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (парентеральное применение) Мексилетин Пропафенон	Не изучено. Одновременное применение препарата Интеленс® и антиаритмических препаратов может сопровождаться снижением концентрации данных антиарритмических	Одновременное применение препарата Интеленс® и антиаритмических препаратов следует проводить с осторожностью и, при возможности, контролировать терапевтическую концентрацию антиарритмических средств в плазме крови.

Хинидин	средств в плазме крови.	
Антибиотики		
Азитромицин	Не изучено. На основании билиарного пути элиминации азитромицина, не ожидается лекарственного взаимодействия между препаратом Интеленс® и азитромицином.	Препарат Интеленс® с азитромицином может применяться без коррекции доз.
Кларитромицин 500 мг 2 р/сутки	кларитромицин AUC ↓ 0.61 (0.53-0.69) C_{min} ↓ 0.47 (0.38-0.57) C_{max} ↓ 0.66 (0.57-0.77) 14-ОН-кларитромицин AUC ↑ 1.21 (1.05-1.39) C_{min} ↔ 1.05 (0.90-1.22) C_{max} ↑ 1.33 (1.13-1.56) этравирин AUC ↑ 1.42 (1.34-1.50) C_{min} ↑ 1.46 (1.36-1.58) C_{max} ↑ 1.46 (1.38-1.56)	Экспозиция кларитромицина снижалась при воздействии этравирина; в то же время, концентрации активного метаболита, 14-гидрокси-кларитромицина, повышались. В связи с тем, что 14-гидрокси-кларитромицин обладает пониженной активностью в отношении комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), общая активность кларитромицина и его метаболита в отношении MAC на фоне применения препарата Интеленс® может измениться. Соответственно, для лечения инфекционных заболеваний, вызванных MAC, на фоне терапии препаратом Интеленс® следует применять альтернативные противомикробные средства.
Антикоагулянты		
Варфарин	Не изучено. Одновременное применение препарата Интеленс® и варфарина может сопровождаться увеличением концентрации варфарина в плазме крови.	При одновременном применении препарата Интеленс® и варфарина рекомендуется контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО).
Противосудорожные препараты		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучено. Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин могут снизить концентрацию этравирина в плазме крови.	Комбинация не рекомендуется.
Противогрибковые препараты		
Флуконазол 200 мг 1 р/сутки утром	флуконазол AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) C_{min} ↔ 0.91 (0.84-0.98)	Препарат Интеленс® с флуконазолом может применяться без коррекции доз.

	C_{max} ↔ 0.92 (0.85-1.00) этравирин AUC ↑ 1.86 (1.73-2.00) C_{min} ↑ 2.09 (1.90-2.31) C_{max} ↑ 1.75 (1.60-1.91)	
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Не изучено. Позаконазол, являющийся сильным ингибитором цитохрома CYP3A, может увеличивать концентрацию этравирина в плазме крови. Итраконазол и кетоконазол являются сильными ингибиторами и субстратами цитохрома CYP3A. Одновременное системное применение итраконазола или кетоконазола и препарата Интеленс® может сопровождаться повышением концентрации этравирина в плазме крови. С другой стороны, применение препарата Интеленс® может сопровождаться снижением концентрации итраконазола и кетоконазола.	Препарат Интеленс® с данными противогрибковыми средствами может применяться без коррекции доз.
Вориконазол 200 мг 2 р/сутки	вориконазол AUC ↑ 1.14 (0.88-1.47) C_{min} ↑ 1.23 (0.87-1.75) C_{max} ↓ 0.95 (0.75-1.21) этравирин AUC ↑ 1.36 (1.25-1.47) C_{min} ↑ 1.52 (1.41-1.64) C_{max} ↑ 1.26 (1.16-1.38)	Препарат Интеленс® с вориконазолом может применяться без коррекции доз.
Антималярийные препараты		
Артеметер/ люмефантрин 80/480 мг, 6 доз по схеме: 0, 8, 24, 36, 48, 60 часов	артеметер AUC ↓ 0.62 (0.48-0.80) C_{min} ↓ 0.82 (0.67-1.01) C_{max} ↓ 0.72 (0.55-0.94) дигидроартемизинин AUC ↓ 0.85 (0.75-0.97) C_{min} ↓ 0.83 (0.71-0.97) C_{max} ↓ 0.84 (0.71-0.99) лумефантрин AUC ↓ 0.87 (0.77-0.98) C_{min} ↔ 0.97 (0.83-1.15) C_{max} ↔ 1.07 (0.94-1.23) этравирин AUC ↔ 1.10 (1.06-1.15)	Оправдано проведение тщательного контроля противомалярийного ответа при совместном применении препарата Интеленс® и комбинации артеметер/люмефантрин, поскольку значительное снижение экспозиции артеметера и его активного метаболита, дигидроартемизина, может привести к сниженной противомалярийной

	C_{min} ↔ 1.08 (1.04-1.14) C_{max} ↔ 1.11 (1.06-1.17)	эффективности. Коррекции дозы препарата Интеленс® не требуется.
Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин Рифапентин	Не изучено. Рифампицин и рифапентин снижают концентрацию этравирина в плазме крови. Препарат Интеленс® должен применяться в комбинации с бустированным ингибитором протеазы (ИП). Рифампицин противопоказан в комбинации с бустированными ИП.	Комбинация не рекомендуется.
Рифабутин 300 мг 1 р/сутки	С ассоциированным бустированным ИП: Исследований взаимодействия не проводилось. Основываясь на исторических данных, возможно снижение экспозиции этравирина, в то время как, экспозиция рифабутина может повышаться и, в особенности, 25-О-дезацетил-рифабутина. Без ассоциированного бустированного ИП (вне рекомендованных для этравирина показаний): рифабутин 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-дезацетил-рифабутин</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)	Комбинированное применение препарата Интеленс® с бустированным ИП и рифабутином должно проводиться с осторожностью из-за возможного риска уменьшения концентрации этравирина и увеличении коцентрации рифабутина 25-О-дезацетил-рифабутина. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг вирусологического ответа и побочных реакций, связанных с применением рифабутина. Обратитесь к инструкции по применению ассоциированного бустированного ИП для подбора необходимой дозы рифабутина.
Бензодиазепины		
Диазепам	Не изучено. Этравирин может увеличить концентрацию диазепама в	Следует рассмотреть альтернативный вариант диазепаму.

	плазме крови.	
Кортикостероиды		
Дексаметазон системного действия	Не изучено. Дексеметазон может снизить концентрацию этравирина в плазме крови.	Системное применение дексаметазона в комбинации с препаратом Интеленс® следует проводить с осторожностью, или использовать альтернативные препараты, особенно при долгосрочном применении.
Контрацептивные препараты на основе эстрогенов		
Этинилэстрадиол 0.035 мг 1 р/сутки Норэтиндрон 1 мг 1 р/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]	Комбинированное применение препарата Интеленс® и контрацептивных препаратов на основе эстрогена и/или прогестерона возможно без коррекции доз.
Противовирусные препараты прямого действия для лечения гепатита С		
Рибавирин	Не изучено, так как рибавирин выделяется почками, никакого взаимодействия не ожидается.	Комбинация препарата Интеленс® и рибавирина может применяться без коррекции доз.
Боцепревир Боцепревир 800 мг 3 р/день + этравирин 200 мг каждые 12 ч	<u>боцепревир</u> AUC ↑ 1.10 (0.91-1.28) C_{max} ↑ 1.10 (0.91-1.29) C_{min} ↓ 0.88 (0.66-1.17) <u>этравирин</u> AUC ↓ 0.77 (0.66-0.91) C_{max} ↓ 0.76 (0.68-0.85) C_{min} ↓ 0.71 (0.54-0.95)	Прямой оценки клинической значимости снижения фармакокинетических параметров этравирина и C_{min} боцепревира в условиях комбинированной терапии с антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, которые тоже оказывают влияние на фармакокинетику этравирина и/или боцепревира не проводилось. Рекомендуется проводить более тщательный контроль клинических и лабораторных показателей на предмет подавления инфекции ВИЧ и гепатита С.
Телапревир 750 мг каждые 8 часов	<u>телапревир</u> AUC ↓ 0.84 (0.71-0.98) C_{max} ↓ 0.90 (0.79-1.02) C_{min} ↓ 0.75 (0.61-0.92) <u>этравирин</u> AUC ↔ 0.94 (0.85-1.04)	Комбинация препарата Интеленс® и телапревира может применяться без коррекции доз.

	C_{max} ↔ 0.93 (0.84-1.03) C_{min} ↔ 0.97 (0.86-1.10)	
Лекарственные средства растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)	Не изучено. Ожидается, что Зверобой продырявленный будет снижать концентрацию этравирина в плазме крови.	Комбинация не рекомендуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин 40 мг 1р/сутки	аторвастатин AUC ↓ 0.63 (0.58-0.68) C_{min} НИ C_{max} ↑ 1.04 (0.84-1.30) 2-ОН-аторвастатин AUC ↑ 1.27 (1.19-1.36) C_{min} НИ C_{max} ↑ 1.76 (1.60-1.94) этравирин AUC ↔ 1.02 (0.97-1.07) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 0.97 (0.93-1.02)	Комбинация препарата Интеленс® с аторвастатином может применяться без коррекции дозы, однако, может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клиническог ответа. Для достижения необходимого клинического эффекта при одновременном применении с препаратом Интеленс® дозу аторвастатина следует корректировать.
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Не изучено. При комбинированном применении препарата Интеленс® и правастатина не ожидается возникновения неблагоприятного лекарственного взаимодействия. Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами цитохрома CYP3A, поэтому их одновременное применение с препаратом Интеленс® может сопровождаться снижением концентрации данных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Флувастатин, розувастатин метаболизируются цитохромом CYP2C9, поэтому их одновременное применение с препаратом Интеленс® может сопровождаться повышением концентрации данных	Может потребоваться коррекция дозы данных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

	ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови.	
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов		
Ранитидин 150 мг 2 р/сутки	<u>этравирин</u> AUC ↓ 0.86 (0.76-0.97) C_{min} НИ C_{max} ↓ 0.94 (0.75-1.17)	Препарат Интеленс® может применяться в комбинации с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов без коррекции доз.
Иммуносупрессоры		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Не изучено. Ожидается, что этравирин будет снижать концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме крови.	Комбинированное применение препарата Интеленс® с системными иммуносупрессорами должно проводиться с осторожностью, так как на фоне применения препарата Интеленс® может изменяться концентрация циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме крови.
Наркотические анальгетики		
Метадон индивидуальные дозы от 60 до 130 мг/сутки	<u>R(-) метадон</u> AUC ↔ 1.06 (0.99-1.13) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 1.02 (0.96-1.09) <u>S(+) метадон</u> AUC ↔ 0.89 (0.82-0.96) C_{min} ↔ 0.89 (0.81-0.98) C_{max} ↔ 0.89 (0.83-0.97) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Изменения дозировки метадона не требовалось на основании клинического состояния во время или после периода совместного применения с препаратом Интеленс®.
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)		
Силденафил 50 мг однократная доза Тадалафил Варденафил	<u>силденафил</u> AUC ↓ 0.43 (0.36-0.51) C_{min} НИ C_{max} ↓ 0.55 (0.40-0.75) <u>N-десметил-силденафил</u> AUC ↓ 0.59 (0.52-0.68) C_{min} НИ C_{max} ↓ 0.75 (0.59-0.96)	Для достижения необходимого клинического эффекта при комбинированном применении препарата Интеленс® и ингибиторов ФДЭ-5 может потребоваться коррекция дозы ингибиторов ФДЭ-5.
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		
Клопидогрел	Исследование in vitro показало, что этравирин обладает ингибирующими свойствами на CYP2C19. Таким образом, возможно, что этравирин будет ингибировать метаболизм клопидогреля до его активного метаболита. Но клиническая значимость	В целях предосторожности, рекомендуется избегать совместного применения этравирина и клопидогреля.

	такого влияния не была продемонстрирована.	
Ингибиторы протонного насоса		
Омепразол 40 мг 1 р/сутки	<u>этравирин</u> AUC ↑ 1.41 (1.22-1.62) C_{min} НИ C_{max} ↑ 1.17 (0.96-1.43)	Препарат Интеленс® может применяться в комбинации с ингибиторами протонного насоса без коррекции доз.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Пароксетин 20 мг 1 р/сутки	<u>пароксетин</u> AUC ↔ 1.03 (0.90-1.18) C_{min} ↓ 0.87 (0.75-1.02) C_{max} ↔ 1.06 (0.95-1.20) <u>этравирин</u> AUC ↔ 1.01 (0.93-1.10) C_{min} ↔ 1.07 (0.98-1.17) C_{max} ↔ 1.05 (0.96-1.15)	Препарат Интеленс® может применяться совместно с пароксетином без коррекции доз.

[a]Сравнение проводено с данными, полученными из предыдущих исследований (группа «исторического контроля»)
Примечание: При проведении исследований лекарственного взаимодействия препарата Интеленс®разные формы выпуска и/или дозы использовались таким образом, чтобы экспозиция препарата была сопоставимой. Соответственно, результаты оценки лекарственного взаимодействия препарата Интеленс® одной формы выпуска релевантны по отношению к другой форме выпуска.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Каждый флакон содержит мешочки с осушителем (силикагелем). Не выбрасывать пакетики с осушителем! Хранить флакон хорошо закупоренным для защиты от влаги.

Несмотря на то, что применение антиретровирусной терапии обеспечивает эффективное подавление вируса с доказанным существенным снижением риска передачи инфекции половым путем, остаточный риск не исключается. Необходимо предпринять меры предосторожности для предотвращения передачи вирусной инфекции, в соответствии с национальными рекомендациями..

Препарат Интеленс® следует применять в сочетании с другими антиретровирусными препаратами, обладающими активностью в отношении вируса пациента.

У больных со штаммами вируса, содержащими 3 и более из следующих мутаций: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S было отмечено снижение вирусологического ответа на этравирин. Выводы относительно значимости определенных мутаций или их комбинаций могут меняться в соответствии с полученными дополнительными сведениями, таким образом, при оценке результатов анализа резистентности всегда необходимо использовать актуальные системы интерпретации.

При комбинировании этравирина с ралтегравиром или маравироком сведения, кроме имеющихся по лекарственному взаимодействию, отсутствуют.

Кожные реакции и реакции гиперчувствительности тяжелой степени

При применении препарата Интеленс® были отмечены кожные реакции тяжелой степени; в редких случаях (у <0.1% больных) отмечались синдром Стивенса-Джонсона и многоформная эритема. В случае развития кожной реакции тяжелой степени препарат Интеленс® необходимо отменить.

Объем имеющихся клинических данных ограничен, поэтому невозможно исключить риск кожных реакций у больных, в анамнезе которых имеются кожные реакции на ННИОТ. Следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов, в особенности при наличии в анамнезе тяжелых кожных лекарственных реакций.

При применении препарата Интеленс® отмечались случаи проявления тяжелого синдрома гиперчувствительности, включая DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой) и ТЭН (токсический эпидермальный некролиз), иногда с летальным исходом. DRESS-синдром характеризуется развитием сыпи, лихорадки, эозинофилии и системных проявлений (включая, но не ограничиваясь, тяжелой сыпью или сыпью, сопровождающейся лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, мышечной или суставной болью, буллезным поражением, очаговыми поражениями в полости рта, конъюнктивитом, гепатитом и эозинофилией). Время до развития обычно составляет 3-6 недель; после отмены данного препарата и назначении терапии кортикостероидами исход в большинстве случаев благоприятен.

Пациентам необходимо рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае развития тяжелой сыпи или реакции гиперчувствительности. В случае появления реакции гиперчувствительности во время терапии необходимо немедленно отменить препарат Интеленс®. Несвоевременная отмена терапии препаратом Интеленс® после развития тяжелой сыпи может привести к угрожающей жизни реакции.

Возобновление терапии препаратом Интеленс® после его отмены вследствие реакции гиперчувствительности не допускается.

Сыпь

При применении препарата Интеленс® отмечалась сыпь. Сыпь в большинстве случаев была легкой или умеренно выраженной, возникала чаще всего на второй неделе терапии и редко наблюдалась после 4-й недели. В большинстве случаев сыпь была локальной и устраняласьчерез 1-2 недели на фоне продолжающейся терапии. При назначении препарата Интеленс® пациентам женского пола, необходимо учитывать, что сыпь чаще наблюдалась у женщин.

Пожилые пациенты

Опыт применения препарата Интеленс® у пожилых пациентов ограничен: в исследованиях III фазы, 6 пациентов в возрасте 65 лет или старше и 53

пациента в возрасте 56-64 лет получали препарат Интеленс®. Тип и частота побочных реакций, наблюдавшихся у пациентов >55 лет были сравнимы с теми, которые отмечались у более молодых пациентов.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушения функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью и в значительной степени связывается с белками плазмы. Может ожидаться воздействие несвязанных концентраций (не изучено) и поэтому следует соблюдать меры предосторожности при применении у пациентов с умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (категория С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика этравирина не изучена, в связи с этим, не рекомендуется его применение в данной группе пациентов.

Пациенты, коинфицированные вирусами гепатита В и/или С

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс® у пациентов, коинфицированных вирусами гепатита В или С, в связи с ограниченностью данных, имеющихся на текущий момент. Не следует исключать потенциальный риск повышения уровня ферментов печени.

Вес и метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно увеличение веса и уровней липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть отчасти связаны с уровнем контроля заболевания и стилем жизни. В отношении липидов, имеются отдельные случаи, подтверждающие взаимосвязь с терапевтическим эффектом, в то время как в отношении увеличения веса нет убедительных доказательств, связывающих данный эффект с к какой-либо определенной терапией. Для контроля уровня липидов и глюкозы в крови сделана ссылка на установленные правила лечения ВИЧ-инфекции. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом к началу комбинированной антиретровирусной терапии, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может проявляться ухудшением клинического состояния и усилением имеющихся симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Также, сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как, болезнь Грейвса) на фоне реактивации иммунитета; однако, время до возникновения более вариабельно и признаки этих заболеваний могут появиться через много месяцев после начала антиретровирусной терапии

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза, в частности, отмечались у пациентов с распространенной ВИЧ-инфекцией и/или длительно применявших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует рекомендовать обращаться к врачу при развитии боли в суставах, тугоподвижности в суставах или затруднениях при движении.

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Совместное применение этравирина с комбинацией типранавир/ритонавир не рекомендуется по причине значительного фармакокинетического взаимодействия (снижение AUC этравирина на 76%), что может значительно нарушить вирусологический ответ на этравирин. Дополнительную информацию о лекарственных взаимодействиях можно получить в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Беременность и период лактации

Учитывая повышенную экспозицию этравирина во время беременности, необходимо предпринимать меры предосторожности у беременных, которым требуется терапия сопутствующими препаратами или имеются сопутствующие заболевания, которые могут дополнительно увеличить экспозицию этравирина.

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин, и, соответственно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному и оценки безопасности для плода, необходимо учитывать данные, полученные в исследовании и клинический опыт применения у беременных женщин.

Передается ли препарат Интеленс® через плаценту беременных женщин неизвестно. Исследования не указывают на прямые или косвенные вредоносные последствия на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или послеродовое развитие.

Основываясь на данных, полученных в исследованиях, риск врожденных нарушений у людей маловероятен. Клинические данные не вызывают опасений в отношении безопасности, но являются очень ограниченными. В связи с ограниченностью данных по применению препарата во время беременности, применение препарата во время беременности не рекомендовано.

Выделяется ли этравирин с грудным молоком неизвестно. ВИЧ-инфицированные женщины ни при каких обстоятельствах не должны осуществлять грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции грудному ребенку.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Интеленс® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально

опасными механизмами. При терапии препаратом Интеленс® отмечались побочные реакции, такие как сонливость и головокружение, с частотой сравнимой с плацебо. Хотя Интеленс® не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами, следует принимать во внимание профиль побочных реакций на препарат.

Передозировка
Симптомы: данных о передозировке недостаточно. Могут наблюдаться симптомы, отмеченные как наиболее часто встречающиеся побочные реакции препарата Интеленс®, например, сыпь, диарея, тошнота и головная боль.
Лечение: при наличии показаний, выведение неабсорбировавшейся активной субстанции достигается путем индуцированной рвоты. Также, для выведения неабсорбировавшейся активной субстанции допустимо применение активированного угля. Проводят симптоматическую терапию, включая мониторинг основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфический антидот этравирина отсутствует. Диализ малоэффективен.

Формы выпуска и упаковка
По 60 таблеток и 3 мешочка с силикагелевым осушителем помещают в белые полиэтиленовые флаконы высокой плотности с полипропиленовыми крышками с защитой от открывания детьми.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения
При температуре не выше 30°С. Хранить в оригинальной упаковке.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения
2 года
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель
Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Владелец регистрационного удостоверения
ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) от потребителей по

качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com