

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» июля 2018 г.
№ N016113

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Интеленс®**

Торговое название препарата

Интеленс®

Международное непатентованное название

Этравирин

Лекарственная форма

Таблетки 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – этравирин 100 мг,

вспомогательные вещества: гипромеллоза, целлюлоза
микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия
кроскармеллоза, магния стеарат, лактозы моногидрат, целлюлоза
микрокристаллическая силикатированная.

Описание

Белые или почти белые овальные таблетки с гравировкой «T125» с одной стороны и «100» с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения.

Противовирусные препараты для системного применения.

Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозидные-
ингибиторы обратной транскриптазы. Этравирин.

Код АТХ J05AG04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры этравиринина определялись у здоровых
взрослых, а также у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, ранее
получавших антиретровирусную терапию. Концентрация этравиринина в

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

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 рН 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, секретах полового тракта) в организме человека не оценивалось.

Метаболизм

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека (HLMs) показывают, что в первую очередь этравирина 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 этравирина в кале составляет 81.2-86.4% принятой дозы. Неизмененный этравирина, обнаруживаемый в кале, вероятнее всего, является неабсорбированным лекарственным средством. В моче неизмененный этравирина 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 ≥ 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.

Пожилкой 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 пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью и у пациентов с умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени, 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 неизменном 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 посредством гемодиализа или перитонеального диализа.

Беременность и 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. 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.

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 А, В, С, 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. 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 различного 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.

В исследованиях 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

У 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, концентрация общего этравирина, как правило, была выше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом; в меньшей степени это касается концентрации несвязанного этравирина.

Показания к применению

Интеленс[®] в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами показан для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) у взрослых пациентов, детей и подростков от 6 до 18 лет и весом не менее 16 кг, ранее принимавшими лечение антиретровирусными лекарственными препаратами, в том числе, у пациентов с устойчивостью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

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 (2 таблетки по 100 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 25 мг

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.

Пожилые

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 из плацебо-контролируемых исследований с участием ранее получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-1-инфицированных взрослых.

Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями (частота $\geq 10\%$ в группе Интеленс®) всех степеней тяжести были: сыпь (19.2% в группе Интеленс® по сравнению с 10.9% в группе плацебо), диарея (18.0 % в 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® в сравнении с 12.7% в группе плацебо). Уровень прекращения терапии по причине проявления какой-либо побочной реакции у пациентов, получавших 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® (сыпь ≥ 2 степени сообщалась у 15.0% женщин по сравнению с 9.5% у мужчин; сыпь стала причиной прекращения терапии у 5.0% женщин по сравнению с 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

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$). Редкие и очень редкие побочные действия, выявленные в ходе других исследований препарата Интеленс®, представлены после таблицы.

Класс систем органов	Интеленс® + ФР	плацебо + ФР
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
<i>часто</i>		
тромбоцитопения	1.3%	1.5%
анемия	4.0%	3.8%
Нарушения со стороны иммунной системы		
<i>нечасто</i>		
синдром восстановления иммунитета	0.2%	0.3%
гиперчувствительность к препарату	0.8%	1.2%
Нарушения метаболизма и питания		
<i>часто</i>		
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%
<i>нечасто</i>		
анорексия	0.8%	1.5%
дислипидемия	0.8%	0.3%
Психические нарушения		
<i>часто</i>		
тревожность	1.7%	2.6%

инсомния	2.7%	2.8%
<i>нечасто</i>		
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		
<i>часто</i>		
периферическая нейропатия	3.8%	2.0%
головная боль	3.0%	4.5%
<i>нечасто</i>		
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		
<i>нечасто</i>		
нечеткость зрения	0.7%	0%
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		
<i>нечасто</i>		
вертиго	0.2%	0.5%
Нарушения со стороны сердца		
<i>часто</i>		
инфаркт миокарда	1.3%	0.3%
<i>нечасто</i>		
фибрилляция предсердий	0.2%	0.2%
стенокардия	0.5%	0.3%
Нарушения со стороны сосудов		
<i>часто</i>		
гипертензия	3.2%	2.5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		
<i>нечасто</i>		
бронхоспазм	0.2%	0%
одышка при нагрузке	0.5%	0.5%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
<i>часто</i>		
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%
<i>нечасто</i>		
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		
<i>нечасто</i>		
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		
<i>очень часто</i>		
сыпь	10.0%	3.5%
<i>часто</i>		
ночная потливость	1.0%	1.0%
<i>нечасто</i>		
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		
<i>часто</i>		
почечная недостаточность	2.7%	2.0%
Нарушения со стороны половой системы и молочных желез		
<i>нечасто</i>		
гинекомастия	0.2%	0%
Общие нарушения		
<i>часто</i>		
усталость	3.5%	4.6%
<i>нечасто</i>		
вялость	0.2%	0%

Дополнительные побочные действия, по крайней мере средней степени тяжести, включали ангионевротический отек, мультиформную эритему и геморрагический инсульт; каждое из них было отмечено не более чем у 0.5% пациентов. Отмечались 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 $\geq 2\%$ 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 с 2.0%), аспаратаминотрансферазы (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)

Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей сопоставима с соответствующим показателем для взрослых. Сыпь чаще наблюдалась у пациентов женского пола, нежели 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 устранились в течение одной недели на фоне продолжающейся терапии.

Другие особые группы пациентов

Пациенты коинфицированные вирусом гепатита В и/или С

Частота развития нарушений со стороны печени была выше у коинфицированных больных, получавших препарат Интеленс[®], в сравнении с коинфицированными пациентами в группе плацебо. В этой связи, следует с осторожностью применять препарат Интеленс[®] у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В и/или С.

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
- непереносимость галактозы, лактозы или мальабсорбция глюкозы-галактозы
- совместное применение с комбинированным препаратом элбасвир/гразопревир
- 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 Р-гликопротеина. Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном CYP2C9 или CYP2C19, а также транспорт которых производится Р-гликопротеином, может повышать их концентрацию в плазме и усиливать или пролонгировать их терапевтические и побочные эффекты.

Информация об известных и теоретических взаимодействиях препарата Интеленс® с отдельными антиретровирусными и не антиретровирусными лекарственными препаратами представлена в таблице ниже. Не все взаимодействия включены в таблицу.

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
<i>Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Диданозин 400 мг 1 р/сутки	<u>диданозин</u> AUC ↔ 0.99 (0.79-1.25) C _{min} НИ 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)	Значимого влияния на фармакокинетические параметры диданозина и этравирина не наблюдалось. Комбинацию можно использовать без коррекции доз.
Тенофовира дизопроксил 245 мг /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)	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, лекарственного взаимодействия не ожидается.	Этравирин с данными НИОТ может использоваться без коррекции доз.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
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	Комбинированное применение препарата Интеленс [®] и других ННИОТ не рекомендуется.

	рилпивирином может стать причиной снижения плазменных концентраций рилпивирина и потере терапевтического эффекта рилпивирина.	
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) - не бустированные (т.е., без сочетания с низкими дозами ритонавира)</i>		
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.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) - бустированные с низкими дозами ритонавира</i>		
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)	Препарат Интеленс® с комбинацией лопинавир/ритонавир может

	$C_{max} \leftrightarrow 0.89$ (0.82-0.96) этравирин $AUC \downarrow 0.65$ (0.59-0.71) $C_{min} \downarrow 0.55$ (0.49-0.62) $C_{max} \downarrow 0.70$ (0.64-0.78)	применяться без коррекции дозировки.
Саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 р/сутки	<u>саквинавир</u> $AUC \leftrightarrow 0.95$ (0.64-1.42) $C_{min} \downarrow 0.80$ (0.46-1.38) $C_{max} \leftrightarrow 1.00$ (0.70-1.42) <u>этравирин</u> $AUC \downarrow 0.67$ (0.56-0.80) $C_{min} \downarrow 0.71$ (0.58-0.87) $C_{max} \downarrow 0.63$ (0.53-0.75)	Препарат Интеленс® с комбинацией саквинавир/ритонавир может применяться без коррекции доз.
Типранавир/ритонавир 500/200 мг 2 р/сутки	<u>типранавир</u> $AUC \uparrow 1.18$ (1.03-1.36) $C_{min} \uparrow 1.24$ (0.96-1.59) $C_{max} \uparrow 1.14$ (1.02-1.27) <u>этравирин</u> $AUC \downarrow 0.24$ (0.18-0.33) $C_{min} \downarrow 0.18$ (0.13-0.25) $C_{max} \downarrow 0.29$ (0.22-0.40)	Совместный прием типранавира/ритонавира и препарата Интеленс® не рекомендуется.
<i>ИП ВИЧ – Бустированные кобицистатом</i>		
Атазанавир/кобицистат Дарунавир/кобицистат	Не изучено. Совместное применение препарата Интеленс® с комбинированным препаратом атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат может привести к снижению плазменных концентраций ИП и/или кобицистата, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.	Совместное применение препарата Интеленс® с комбинированным препаратом атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат не рекомендуется.
<i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>		
Маравирок 300 мг 2 р/сутки	<u>маравирок</u> $AUC \downarrow 0.47$ (0.38-0.58) $C_{min} \downarrow 0.61$ (0.53-0.71) $C_{max} \downarrow 0.40$ (0.28-0.57) <u>этравирин</u> $AUC \leftrightarrow 1.06$ (0.99-1.14) $C_{min} \leftrightarrow 1.08$ (0.98-1.19) $C_{max} \leftrightarrow 1.05$ (0.95-1.17)	При комбинированном применении препарата Интеленс® и маравирока в сочетании с сильными ингибиторами цитохрома СУР3А (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
Маравирок/дарунавир/ ритонавир 150/600/100 мг 2р/сутки	<u>маравирок*</u> $AUC \uparrow 3.10$ (2.57-3.74) $C_{min} \uparrow 5.27$ (4.51-6.15) $C_{max} \uparrow 1.77$ (1.20-2.60) * по сравнению с маравироком в дозе 150 мг	

	2 р/сутки	день) Коррекция дозы препарата Интеленс® при этом не требуется.
<i>Ингибиторы слияния</i>		
Энфувиртид 90 мг 2 р/сутки	<u>этравирин*</u> 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.
<i>Ингибиторы переноса цепи интегразой</i>		
Долутегравир 50 мг 1 р/день	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 0.29 (0.26-0.34) C _{min} ↓ 0.12 (0.09-0.16) C _{max} ↓ 0.48 (0.43-0.54) <u>этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Этравирин значительно снижает 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.
Долутегравир + дарунавир/ритонавир 50 мг 1 р/день + 600/100 мг 2 р/день	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 0.75 (0.69-0.81) C _{min} ↓ 0.63 (0.52-0.77) C _{max} ↓ 0.88 (0.78-1.00) <u>этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Препарат Интеленс® 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.
Долутегравир + лопинавир/ритонавир 50 мг 1 р/день + 400/100 мг 2 р/день	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 1.11 (1.02-1.20) C _{min} ↓ 1.28 (1.13-1.45) C _{max} ↓ 1.07 (1.02-1.13) <u>этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Ралтегравир 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 ралтегравиром может применяться без коррекции доз.
<i>Антиаритмические препараты</i>		
Дигоксин	<u>дигоксин</u>	Препарат Интеленс® с

0.5 мг однократная доза	AUC ↑ 1.18 (0.90-1.56) C _{min} НИ C _{max} ↑ 1.19 (0.96-1.49)	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 (системного применения) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Не изучено. Одновременное применение препарата Интеленс® и антиаритмических препаратов может сопровождаться снижением концентрации данных антиаритмических средств в плазме крови.	Одновременное применение препарата Интеленс® и антиаритмических препаратов следует проводить с осторожностью и, при возможности, контролировать терапевтическую концентрацию антиаритмических средств в плазме крови.
<i>Антибиотики</i>		
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	<u>кларитромицин</u> AUC ↓ 0.61 (0.53-0.69) C _{min} ↓ 0.47 (0.38-0.57) C _{max} ↓ 0.66 (0.57-0.77) <u>14-ОН-кларитромицин</u> AUC ↑ 1.21 (1.05-1.39) C _{min} ↔ 1.05 (0.90-1.22) C _{max} ↑ 1.33 (1.13-1.56) <u>этравирин</u> AUC ↑ 1.42 (1.34-1.50) C _{min} ↑ 1.46 (1.36-1.58) C _{max} ↑ 1.46 (1.38-1.56)	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 <i>Mycobacterium avium</i> (МАС), общая активность кларитромицина и его метаболита в отношении МАС на фоне применения препарата Интеленс® может измениться. Соответственно, для лечения инфекционных заболеваний, вызванных МАС, на фоне терапии препаратом Интеленс® следует применять альтернативные противомикробные средства.
<i>Антикоагулянты</i>		
Варфарин	Не изучено.	При одновременном

	Одновременное применение препарата Интеленс® и варфарина может сопровождаться увеличением концентрации варфарина в плазме крови.	применении препарата Интеленс® и варфарина рекомендуется контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО).
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не изучено. Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин могут снизить концентрацию этравирина в плазме крови.	Комбинация не рекомендуется.
<i>Противогрибковые препараты</i>		
Флуконазол 200 мг 1 р/сутки 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 Интеленс® с флуконазолом может применяться без коррекции доз.
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Не изучено. <u>Позаконазол</u> , являющийся сильным ингибитором цитохрома СYP3A, может увеличивать концентрацию этравирина в плазме крови. <u>Итраконазол</u> и <u>кетоконазол</u> являются сильными ингибиторами и субстратами цитохрома СYP3A. 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	<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>	Препарат Интеленс® с вориконазолом может применяться без коррекции доз.

	AUC ↑ 1.36 (1.25-1.47) C _{min} ↑ 1.52 (1.41-1.64) C _{max} ↑ 1.26 (1.16-1.38)	
<i>Антималарийные препараты</i>		
Артемизинин/ люмефантрин 80/480 мг, 6 доз по схеме: 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>лумефантрин</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)	Оправдано проведение тщательного контроля противомаларийного ответа при совместном применении препарата Интеленс® и комбинации артемизинин/люмефантрин, поскольку значительное снижение экспозиции артемизинина и его активного метаболита, дигидроартемизина, может привести к сниженной противомаларийной эффективности. Коррекции дозы препарата Интеленс® не требуется.
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
Рифампицин Рифапентин	Не изучено. Рифампицин и рифапентин снижают концентрацию этравирин в плазме крови. Препарат Интеленс® должен применяться в комбинации с бустированным 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 этравирин, в то время как, экспозиция рифабутин может повышаться и, в особенности, 25-О-дезацетил-рифабутин. Без ассоциированного бустированного ИП (вне рекомендованных для	Комбинированное применение препарата Интеленс® с бустированным ИП и рифабутином должно проводиться с осторожностью из-за возможного риска уменьшения концентрации этравирин и увеличении концентрации рифабутин 25-О-дезацетил-рифабутин. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг вирусологического ответа и побочных реакций, связанных с применением рифабутин. Обратитесь к инструкции по применению ассоциированного

	<p>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)</p>	<p>бустированного ИП для подбора необходимой дозы рифабутина.</p>
<i>Бензодиазепины</i>		
Диазепам	<p>Не изучено. Этравирин может увеличить концентрацию диазепам в плазме крови.</p>	<p>Следует рассмотреть альтернативный диазепаму вариант.</p>
<i>Кортикостероиды</i>		
Дексаметазон (системного применения)	<p>Не изучено. Дексаметазон может снизить концентрацию этравирина в плазме крови.</p>	<p>Системное применение дексаметазона в комбинации с препаратом Интеленс® следует проводить с осторожностью, или использовать альтернативные препараты, особенно при долгосрочном применении.</p>
<i>Контрацептивные препараты на основе эстрогенов</i>		
<p>Этинилэстрадиол 0.035 мг 1 р/сутки Норэтиндрон 1 мг 1 р/сутки</p>	<p><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</p>	<p>Комбинированное применение препарата Интеленс® и контрацептивных препаратов на основе эстрогена и/или прогестерона возможно без коррекции доз.</p>
<i>Противовирусные препараты прямого действия для лечения гепатита С</i>		
Рибавирин	<p>Не изучено, так как рибавирин выделяется почками, никакого взаимодействия не ожидается.</p>	<p>Комбинация препарата Интеленс® и рибавирина может применяться без коррекции доз.</p>
<p>Боцепревир 800 мг 3 р/день + этравирин 200 мг каждые 12 ч</p>	<p><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)</p>	<p>Прямой оценки клинической значимости снижения фармакокинетических параметров этравирина и C_{min} боцепревира в условиях комбинированной терапии с</p>

	$C_{\max} \downarrow 0.76$ (0.68-0.85) $C_{\min} \downarrow 0.71$ (0.54-0.95)	антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, которые тоже оказывают влияние на фармакокинетику этравирин и/или боцепревира не проводилось. Рекомендуется проводить более тщательный контроль клинических и лабораторных показателей на предмет подавления инфекции ВИЧ и гепатита С.
Даклатасвир	Не изучено. Совместное применение препарата Интеленс® с даклатасвиром может привести к снижению концентраций даклатасвира.	Совместное применение препарата Интеленс® с даклатасвиром не рекомендуется.
Элбасвир/гразопревир	Не изучено. Совместное применение препарата Интеленс® с препаратом элбасвир/гразопревир снижать концентрации элбасвира и гразопревира и привести к снижению терапевтического эффекта препарата элбасвир/гразопревир.	Совместное применение противопоказано.
Симепревир	Не изучено. Совместное применение препарата Интеленс® с симепревиrom может привести к снижению плазменных концентраций симепревира.	Совместное применение препарата Интеленс® с симепревиrom не рекомендуется.
<i>Лекарственные средства растительного происхождения</i>		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучено. Ожидается, что Зверобой продырявленный будет снижать концентрацию этравирин в плазме крови.	Комбинация не рекомендуется.
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</i>		
Аторвастатин 40 мг 1 р/сутки	<u>аторвастатин</u> $AUC \downarrow 0.63$ (0.58-0.68) C_{\min} НИ $C_{\max} \uparrow 1.04$ (0.84-1.30) <u>2-ОН-аторвастатин</u> $AUC \uparrow 1.27$ (1.19-1.36) C_{\min} НИ $C_{\max} \uparrow 1.76$ (1.60-1.94) <u>этравирин</u> $AUC \leftrightarrow 1.02$ (0.97-1.07)	Комбинация препарата Интеленс® с аторвастатином может применяться без коррекции дозы, однако, может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа. Для достижения необходимого клинического эффекта при

	$C_{\min} \leftrightarrow 1.10$ (1.02-1.19) $C_{\max} \leftrightarrow 0.97$ (0.93-1.02)	одновременном применении с препаратом Интеленс® дозу аторвастатина следует корректировать.
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Не изучено. При комбинированном применении препарата Интеленс® и <u>правастатина</u> не ожидается возникновения неблагоприятного лекарственного взаимодействия. <u>Ловастатин, розувастатин и симвастатин</u> являются субстратами цитохрома СYP3A, поэтому их одновременное применение с препаратом Интеленс® может сопровождаться снижением концентрации данных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Флувастатин, розувастатин метаболизируются цитохромом СYP2C9, поэтому их одновременное применение с препаратом Интеленс® может сопровождаться повышением концентрации данных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови.	Может потребоваться коррекция дозы данных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
<i>Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов</i>		
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.
<i>Иммуносупрессоры</i>		
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.
<i>Наркотические анальгетики</i>		
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®.
<i>Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)</i>		
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.
<i>Ингибиторы агрегации тромбоцитов</i>		
Клопидогрел	Исследование <i>in vitro</i> показало, что этравирин обладает ингибирующими свойствами на CYP2C19. Таким образом, возможно, что этравирин будет ингибировать метаболизм клопидогреля до его активного метаболита. Но клиническая значимость такого влияния не была продемонстрирована.	В целях предосторожности, рекомендуется избегать совместного применения этравирин и клопидогреля.
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>		
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.
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
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 проведено с данными, полученными из предыдущих исследований (группа «исторического контроля»).

^b Исследование проводилось с тенофовира дизопроксил фумаратом, дозировкой 300 мг однократно в сутки.

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 этравирин с ралтегравиром или маравироком сведения, кроме имеющихся по лекарственному взаимодействию, отсутствуют.

При назначении препарата Интеленс® следует руководствоваться историей лечения и, при наличии, результатами тестирования на устойчивость. У пациентов с вирусологической неудачей при применении схем лечения, содержащих ННИОТ и нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, не рекомендуется использовать препарат Интеленс® в комбинации только с ННИОТ.

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 устранялась через 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 ожидать 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 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 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.

Комбинация этравирина с симепревиrom, даклатасвиrom, комбинированными препаратами атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат не рекомендуется.

Дополнительную информацию о лекарственных взаимодействиях можно получить в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Непереносимость лактозы и лактазная недостаточность

Каждая таблетка содержит 160 мг лактозы. Интеленс® не должен назначаться пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

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 исследованиях 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: проводят симптоматическую терапию, включая мониторинг основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфический антидот при передозировке препаратом Интеленс® отсутствует. Поскольку этравириин в значительной мере связывается с белками, маловероятно значительное выведение активной субстанции посредством диализа.

Формы выпуска и упаковка

По 120 таблеток в белые флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой, с защитой от случайного вскрытия детьми; флакон содержит мешочки с осушителем (силикагелем) из расчета 3 мешочка по 2 г на 120 таблеток.

Один флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить флакон хорошо укупленным для защиты от влаги.

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

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей 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