

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Интеленс®

Регистрационный номер – ЛП-002399

Торговое наименование – Интеленс®

Международное непатентованное наименование – этравирин

Лекарственная форма – таблетки

Состав

Активное вещество: каждая таблетка содержит 200 мг этравирина.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 600 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,8 мг, кроскармеллоза натрия – 70 мг, магния стеарат – 7 мг, целлюлоза микрокристаллическая кремниевая – 450,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг.

Описание

Белые или почти белые продолговатые двояковыпуклые таблетки с гравировкой "T200" с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ – J05AG04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Этравирин является нуклеозидным 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.

Противовирусная активность *in vitro*

Этравирин проявляет активность в отношении ВИЧ-1 дикого типа в Т-клеточных линиях и первичной культуре клеток с медианой значений средней эффективной концентрации (EC₅₀) от 0,9 до 5,5 нмоль. Этравирин обладает активностью в отношении широкого круга возбудителей ВИЧ-1 группы М (подтипы А, В, С, D, E,

F, G) и первичных изолятов ВИЧ-1 группы O, для которых значения EC_{50} варьируют от 0,3 до 1,7 нмоль и от 11,5 до 21,7 нмоль, соответственно. Хотя этравирин демонстрирует активность *in vitro* в отношении дикого типа ВИЧ-2 с медианой значений EC_{50} от 5,7 до 7,2 мкмоль, лечение инфекции ВИЧ-2 этравиринем не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных. Этравирин сохраняет активность против штаммов ВИЧ-1, резистентных к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) и/или ингибиторам протеазы (ИП). В дополнение, этравирин демонстрирует кратное изменение $EC_{50} \leq 3$ против 60% из 6171 клинических изолятов, резистентных к НИОТ.

Резистентность

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

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

Перекрестная резистентность

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

Фармакокинетика

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

Расчётные параметры популяционной фармакокинетики этравирин 200 мг

2 раза в сутки у взрослых с инфекцией ВИЧ-1 (объединённые данные исследований фазы III на неделе 48)*

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

* Все пациенты с инфекцией ВИЧ-1, включённые в клинические исследования фазы III, получали комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки в качестве базовой терапии. Таким образом, расчётные параметры фармакокинетики, указанные в таблице, учитывают снижение параметров фармакокинетики этравирин при одновременном применении этравирин и комбинации дарунавир/ритонавир. Примечание: средняя скорректированная по связыванию с белками EC₅₀ для клеток MT4, инфицированных ВИЧ-1/ИВ *in vitro*, составляет 4 нг/мл.

Абсорбция

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

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

Влияние пищи на всасывание

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

После приема внутрь дозы меченого ¹⁴C-этровирин 93,7% и 1,2% принятой дозы обнаруживались в кале и моче, соответственно. На долю неизмененного

этравирина в кале приходилось 81,2 - 86,4% принятой дозы. В моче этравирина в неизменном виде не обнаружен. Конечный элиминационный период этравирина составляет около 30 - 40 ч.

Особые группы пациентов

Дети и подростки (от 1 до 18 лет)

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

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

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

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

^a У одного субъекта в когорте II начальные концентрации этравирина были ниже предела обнаружения во время визита оценки интенсивной фармакокинетики.

Пожилые пациенты

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

Влияние пола

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

Влияние расы

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

Нарушения функции печени

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

Ко-инфекция вирусами гепатита В и/или С

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

Нарушения функции почек

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

Беременность и послеродовый период

В исследовании TMC114HIV3015 изучалось применение этравирина в дозе 200 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у 15 беременных женщин во II и III триместрах беременности, а также в послеродовом

периоде. Общая системная экспозиция этравирина в плазме после приёма 200 мг 2 раза в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии в целом была выше во время беременности, чем после родов. Разница была менее выраженной для концентрации свободного этравирина.

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

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

Фармакокинетика этравирина Среднее ± стандартное отклонение (медиана)	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, после родов N = 10	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, второй триместр беременности N = 13	Этравирин 200 мг 2 раза в сутки, третий триместр беременности N = 10 ^a
C_{min} , нг/мл	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , нг/мл	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
$AUC_{12ч}$, нг*ч/мл	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 482 (6028)

^an = 9 для $AUC_{12ч}$.

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

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к этравирину или любому компоненту препарата.
- Детский возраст (до 2-х лет).
- Период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью).
- Одновременное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови и с препаратами, концентрация

которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирином: ритонавир (при приеме в дозе 600 мг 2 раза в день); противовирусные средства (комбинация элбасвир / grazопревир).

С осторожностью

- Пожилые пациенты.
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С.
- Пациенты с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью).
- Не рекомендуется совместное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови и с препаратами, концентрация которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирином: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин, рилпивирин); ингибиторы протеазы без одновременного приема низкой дозы ритонавира (нелфинавир, индинавир); маравирок (при совместном применении с фосампренавиром и ритонавиром); комбинация типранавир/ритонавир; ингибиторы протеазы при совместном применении с кобицистатом (атазанавир, дарунавир); противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин); противотуберкулезные препараты (рифампицин, рифапентин); антиагреганты (клопидогрел); противовирусные препараты (даклатасвир); лекарственные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).
- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами: амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропafenон, хинидин, дексаметазон (системно); циклоспорин, сиролимус, такролимус; рифабутин (в сочетании с бустированным ингибитором протеазы).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Проникновение через плаценту наблюдалось у беременных крыс, но неизвестно, существует ли трансфер этравирина через плаценту у беременных женщин. Исследования на животных не показали прямого или косвенного вредного воздействия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития,

родоразрешения или постнатального развития. На основании данных, полученных на животных, риск пороков развития у людей маловероятен. Клинические данные не вызывают беспокойства по поводу безопасности, но они крайне ограничены.

Период грудного вскармливания

Этравирин выделяется с грудным молоком у человека.

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

Фертильность

В настоящее время нет данных о влиянии этравирина на фертильность человека. У крыс эффекта в отношении спаривания или фертильности при применении этравирина не наблюдалось.

Способ применения и дозы

Терапия должна быть иницирована врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ инфекции.

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

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

Дети и подростки (от 2 до 18 лет)

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

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

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

Пропуск дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата Интеленс® и вспомнил об этом не позже чем через 6 часов после обычного времени приема препарата, то он должен как можно быстрее принять ее после еды и затем принять следующую дозу в обычное время. Если прошло более 6 часов после обычного времени приема

препарата, то пациент не должен принимать пропущенную дозу, а просто возобновить прием препарата по обычной схеме.

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

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

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

Пациенты с нарушениями функции почек: у пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Дети (младше 2 лет)

Препарат Интеленс® не должен применяться у детей младше 2 лет. Доступные в настоящее время данные о применении у детей в возрасте от 1 до 2 лет, представленные в разделах «Побочное действие» и «Фармакологические свойства», свидетельствуют о том, что в данной группе пациентов польза не превышает риск. Для детей младше 1 года нет доступных данных.

Способ применения

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, такой как вода. Пациенты, испытывающие трудности с проглатыванием таблеток Интеленс®, могут измельчить их и размешать в стакане воды. В этом случае последовательность действий следующая:

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

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

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

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

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми побочными эффектами (частота $\geq 10\%$) любой степени тяжести, отмеченными при применении этравирина, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. Частота прекращения терапии в связи с любым побочным эффектом в исследованиях фазы III составила 7,2% в группе пациентов, получавших этравирин. Наиболее частым побочным эффектом, приводящим к отмене терапии, была сыпь.

Таблица побочных эффектов

Побочные эффекты у пациентов, получавших этравирин, представлены в Таблице ниже. Побочные действия перечислены в зависимости от системно-оргannого класса и частоты. В рамках каждой категории частоты побочные эффекты представлены в порядке снижения серьёзности. Частоты возникновения побочных эффектов определены как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях этравирина и в пострегистрационном периоде

Системно-органный класс	Частота	Побочные действия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов
	Нечасто	Снижение числа лейкоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к препарату
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия
Психические нарушения	Часто	Тревожность, бессонница, нарушения

Системно-органный класс	Частота	Побочные действия
		сна
	Нечасто	Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость
	Нечасто	Судороги, обморок, тремор, гиперсомния, нарушение внимания
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечёткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Инфаркт миокарда
	Нечасто	Фибрилляция предсердий, стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	Редко	Геморрагический инсульт ^a
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка при нагрузке
	Нечасто	Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, тошнота
	Часто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови
	Нечасто	Панкреатит, кровавая рвота, позывы на рвоту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)
	Нечасто	Гепатит, стеатоз печени, цитолитический гепатит, гепатомегалия

Системно-органный класс	Частота	Побочные действия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
	Часто	Ночная потливость, сухость кожи, пруриго
	Нечасто	Ангионевротический отёк ^a , отёк лица, гипергидроз
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона ^a , мультиформная эритема ^a
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз ^a , DRESS-синдром ^b
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость
	Нечасто	Заторможенность

^a Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, отличных от DUET-1 и DUET-2.

^b Побочные эффекты, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных побочных эффектов

Сыпь

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

Метаболические параметры

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

Синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

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

Дети (от 1 до 18 лет)

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

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

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

Другие особые популяции

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

Согласно результатам объединённого анализа данных исследований DUET-1 и DUET-2, частота развития нарушений функции печени была несколько выше у пациентов с коинфекцией, получавших этравирин, чем у пациентов с коинфекцией

в группе плацебо. Препарат Интеленс® должен применяться у этих пациентов с осторожностью.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию этравирина в плазме

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

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

Лекарственные препараты, на метаболизм которых влияет этравирин

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

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

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

Таблица взаимодействий

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

доверительный интервал как «ДИ»).

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

	рилпивирина может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме и потере его терапевтического эффекта.	
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира или кобицистата в низкой дозе)</i>		
Индинавир	При совместном применении препарата Интеленс® с индинавиром может отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потеря его терапевтического эффекта.	Препарат Интеленс® не рекомендуется применять совместно с индинавиром.
Нелфинавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что препарат Интеленс® повысит концентрацию нелфинавира в плазме.	Препарат Интеленс® не рекомендуется применять совместно с нелфинавиром.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах</i>		
Атазанавир / ритонавир 300 / 100 мг 1 раз в сутки	<u>Атазанавир</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	Препарат Интеленс® и комбинация атазанавир/ ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Дарунавир / ритонавир 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Дарунавир</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	Препарат Интеленс® и комбинация дарунавир/ ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Фосампренавир / ритонавир 700 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Ампренавир</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>Этравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	При совместном применении с препаратом Интеленс® может потребоваться снижение доз в комбинациях ампренавир / ритонавир и фосампренавир / ритонавир. Для снижения доз может рассматриваться применение раствора для приёма внутрь.
Лопинавир / ритонавир (в таблетках) 400 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Лопинавир</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62)	Препарат Интеленс® и комбинация лопинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.

	$C_{\max} \downarrow 0,70 (0,64-0,78)$	
Саквинавир / ритонавир 1000 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Саквинавир</u> AUC $\leftrightarrow 0,95 (0,64-1,42)$ $C_{\min} \downarrow 0,80 (0,46-1,38)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,00 (0,70-1,42)$ <u>Этравирин</u> AUC $\downarrow 0,67 (0,56-0,80)$ $C_{\min} \downarrow 0,71 (0,58-0,87)$ $C_{\max} \downarrow 0,63 (0,53-0,75)$	Препарат Интеленс® и комбинация саквинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Типранавир / ритонавир 500 / 200 мг 2 раза в сутки	<u>Типранавир</u> AUC $\uparrow 1,18 (1,03-1,36)$ $C_{\min} \uparrow 1,24 (0,96-1,59)$ $C_{\max} \uparrow 1,14 (1,02-1,27)$ <u>Этравирин</u> AUC $\downarrow 0,24 (0,18-0,33)$ $C_{\min} \downarrow 0,18 (0,13-0,25)$ $C_{\max} \downarrow 0,29 (0,22-0,40)$	Не рекомендуется совместно применять комбинацию типранавир / ритонавир и препарат Интеленс®.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом</i>		
Атазанавир / кобицистат Дарунавир / кобицистат	Взаимодействия не изучались. При совместном применении препарата Интеленс® с комбинацией атазанавир / кобицистат или комбинацией дарунавир / кобицистат может снижаться концентрация ингибитора протеазы и/ или кобицистата в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.	Не рекомендуется совместное применение препарата Интеленс® с комбинацией атазанавир / кобицистат или комбинацией дарунавир / кобицистат.
<i>Блокаторы CCR5 рецепторов</i>		
Маравирок 300 мг 2 раза в 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 $\leftrightarrow 1,06 (0,99-1,14)$ $C_{\min} \leftrightarrow 1,08 (0,98-1,19)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,05 (0,95-1,17)$	Рекомендованная доза маравирока при совместном применении с препаратом Интеленс® в присутствии мощных ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампренавир / ритонавир, применять которые в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекция дозы препарата Интеленс® не требуется.
Маравирок / дарунавир/ ритонавир 150 / 600 / 100 мг 2 раза в 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 150 мг 2 раза в сутки.	
<i>Ингибиторы слияния</i>		
Энфувиртид 90 мг 2 раза в	<u>Этравирин*</u> AUC \leftrightarrow ^a	При совместном применении препарата Интеленс® и энфувиртида

сутки	$C_{0h} \leftrightarrow^a$ Концентрация энфувиртида не изучалась, влияния не ожидается. * По данным анализа популяционной фармакокинетики.	взаимодействия не ожидается.
Ингибиторы интегразы ВИЧ		
Долутеграви́р 50 мг 1 раз в сутки	<u>Долутеграви́р</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>Этрави́рин</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a	Этрави́рин значительно снижает концентрации долутеграви́ра в плазме. Влияние этрави́рина на концентрацию долутеграви́ра в плазме снижалось посредством совместного применения комбинаций дарунави́р / ритонави́р или лопинави́р / ритонави́р, и предполагается, что оно также может снижаться под воздействием комбинации атазанави́р / ритонави́р.
Долутеграви́р + дарунави́р / ритонави́р 50 мг 1 раз в сутки + 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутеграви́р</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>Этрави́рин</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a	Препарат Интеленс® можно применять в комбинации с долутеграви́ром только в случае одновременного применения комбинаций: атазанави́р / ритонави́р, дарунави́р / ритонави́р или лопинави́р / ритонави́р. Такие комбинации можно использовать без коррекции дозы.
Долутеграви́р + лопинави́р / ритонави́р 50 мг 1 раз в сутки + 400 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Долутеграви́р</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>Этрави́рин</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a	
Ралтеграви́р 400 мг 2 раза в сутки	<u>Ралтеграви́р</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>Этрави́рин</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® и ралтеграви́р могут применяться без коррекции доз.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин 0,5 мг однократно	<u>Дигоксин</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} н/о C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	Препарат Интеленс® и дигоксин могут применяться без коррекции доз. Рекомендуются наблюдать за концентрацией дигоксина при одновременном применении с препаратом Интеленс®.
Амиодарон	Взаимодействие не изучалось.	Требуется соблюдать осторожность; по

Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Предполагается, что препарат Интеленс® будет снижать концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме.	мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с препаратом Интеленс®.
АНТИБИОТИКИ		
Азитромицин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных взаимодействий между азитромицином и препаратом Интеленс®.	Препарат Интеленс® и азитромицин могут применяться без коррекции доз.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	<u>Кларитромицин</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-гидрокси-кларитромицин</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Концентрация кларитромицина в плазме снижалась под воздействием этравирина; однако, концентрация активного метаболита, 14-гидрокси-кларитромицина, возрастала. Поскольку 14-гидрокси-кларитромицин обладает сниженной активностью против <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC), общая активность против этого патогена может быть изменена; следовательно, для лечения MAC необходимо рассмотреть альтернативные кларитромицину препараты.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат Интеленс®, будет повышать концентрацию варфарина в плазме.	При совместном применении варфарина и препарата Интеленс® рекомендуется наблюдать за международным нормализованным отношением (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин будут снижать концентрацию этравирина в плазме.	Комбинация не рекомендуется.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Флуконазол 200 мг однократно утром	<u>Флуконазол</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31)	Препарат Интеленс® и флуконазол могут применяться без коррекции доз.

	$C_{\max} \uparrow 1,75 (1,60-1,91)$	
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Взаимодействие не изучалось. Позаконазол, мощный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирина в плазме. Итраконазол и кетоконазол являются мощными ингибиторами, а также субстратами, CYP3A4. Совместное системное применение итраконазола или кетоконазола и препарата Интеленс® может повышать концентрацию этравирина в плазме. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола в плазме может снижаться под воздействием препарата Интеленс®.	Препарат Интеленс® и эти противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз.
Вориконазол 200 мг 2 раза в сутки	<u>Вориконазол</u> $AUC \uparrow 1,14 (0,88-1,47)$ $C_{\min} \uparrow 1,23 (0,87-1,75)$ $C_{\max} \downarrow 0,95 (0,75-1,21)$ <u>Этравирин</u> $AUC \uparrow 1,36 (1,25-1,47)$ $C_{\min} \uparrow 1,52 (1,41-1,64)$ $C_{\max} \uparrow 1,26 (1,16-1,38)$	Препарат Интеленс® и вориконазол могут применяться без коррекции доз.
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ		
Артемтер / люмефантрин 80 / 480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	<u>Артемтер</u> $AUC \downarrow 0,62 (0,48-0,80)$ $C_{\min} \downarrow 0,82 (0,67-1,01)$ $C_{\max} \downarrow 0,72 (0,55-0,94)$ <u>Дигидроартемизинин</u> $AUC \downarrow 0,85 (0,75-0,97)$ $C_{\min} \downarrow 0,83 (0,71-0,97)$ $C_{\max} \downarrow 0,84 (0,71-0,99)$ <u>Люмефантрин</u> $AUC \downarrow 0,87 (0,77-0,98)$ $C_{\min} \leftrightarrow 0,97 (0,83-1,15)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,07 (0,94-1,23)$ <u>Этравирин</u> $AUC \leftrightarrow 1,10 (1,06-1,15)$ $C_{\min} \leftrightarrow 1,08 (1,04-1,14)$ $C_{\max} \leftrightarrow 1,11 (1,06-1,17)$	При совместном применении препарата Интеленс® и комбинации артемтер / люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомаларийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артемтера и его активного метаболита, дигидроартемизинина в плазме, может приводить к снижению противомаларийной эффективности. Коррекции дозы препарата Интеленс® не требуется.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирина в плазме.	Комбинация не рекомендуется.

	<p>Препарат Интеленс® следует применять в комбинации с бустированным ингибитором протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано.</p>	
Рифабутин 300 мг 1 раз в сутки	<p>При совместном применении с бустированным ингибитором протеазы: Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. Согласно историческим данным можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазме, а также повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Без совместного применения с бустированным ингибитором протеазы (что не является рекомендованным показанием к применению этравирина):</p> <p><u>Рифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03)</p> <p><u>25-О-дезацетилрифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00)</p> <p><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>Комбинацию препарата Интеленс® с бустированным ингибитором протеазы и рифабутином следует применять с осторожностью, учитывая риск снижения концентрации этравирина и повышения концентрации рифабутина и 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Рекомендуется тщательное наблюдение за вирусологическим ответом и связанными с рифабутином нежелательными реакциями. Следует изучить информацию о применяемом бустированном ингибиторе протеазы, чтобы правильно скорректировать дозу рифабутина.</p>
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
Диазепам	<p>Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию диазепама в плазме.</p>	<p>Следует рассмотреть альтернативу диазепаму.</p>
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системно)	<p>Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что дексаметазон будет снижать концентрацию этравирина в плазме.</p>	<p>Дексаметазон (системно) следует применять с осторожностью или рассмотреть альтернативные препараты, особенно для длительного применения.</p>
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		

<p>Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в 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>Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и / или прогестерона и препарата Интеленс® может применяться без коррекции доз.</p>
ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С		
Рибавирин	Взаимодействие не изучалось, но не ожидается лекарственных взаимодействий, учитывая почечный путь выведения рибавирина.	Комбинация препарата Интеленс® и рибавирина может применяться без коррекции доз.
Даклатасвир	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении препарата Интеленс® и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира.	Совместное применение препарата Интеленс® и даклатасвира не рекомендуется.
Элбасвир / гразопревир	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении препарата Интеленс® и комбинации элбасвир / гразопревир может снижаться концентрация элбасвира и гразопревира, приводя к снижению их терапевтического эффекта.	Совместное применение противопоказано.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Препараты зверобоя (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препараты зверобоя будут снижать концентрацию этравирина в плазме.	Комбинация не рекомендуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки	<p><u>Аторвастатин</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} н/о C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-гидрокси-аторвастатин</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} н/о C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>Этравирин</u></p>	Комбинация препарата Интеленс® и аторвастатина может применяться без коррекции доз, но может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа.

	AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Взаимодействие не изучалось. Не ожидается взаимодействий между правастатином и препаратом Интеленс®. Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами CYP3A4, и при совместном применении с препаратом Интеленс® концентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может снизиться. Флувастатин и розувастатин метаболизируются CYP2C9 и при совместном применении с препаратом Интеленс® концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может повыситься.	Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} н/о C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	Препарат Интеленс® может применяться с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов без коррекции доз.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.	Следует соблюдать осторожность при совместном применении с системными иммуносупрессантами, т.к. при совместном применении с препаратом Интеленс® возможно изменение концентраций циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг 1 раз в сутки.	<u>R(-) метадон</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> метадон 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	По данным клинического статуса, во время и после совместного применения с препаратом Интеленс®, изменение дозы метадона не требовалось.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)		

Силденафил 50 мг однократно Тадалафил Варденафил	<u>Силденафил</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} н/о C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-десметилсилденафил</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} н/о C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	При совместном применении ингибиторов ФДЭ-5 и препарата Интеленс® для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФДЭ-5.
АНТИАГРЕГАНТЫ		
Клопидогрел	По данным <i>in vitro</i> , этравирин ингибирует CYP2C19. Таким образом, этравирин может ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный метаболит, ингибируя CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиническая значимость данного взаимодействия не продемонстрирована.	В качестве меры предосторожности совместное применение этравирина и клопидогрела не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки	<u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} н/о C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Препарат Интеленс® может применяться с ингибиторами протонной помпы без коррекции доз.
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	<u>Пароксетин</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	Препарат Интеленс® может применяться с пароксетином без коррекции доз.

а. Сравнение основано на данных исторического контроля.

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

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

Дети

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

Особые указания

Несмотря на полученное подтверждение эффективного подавления вирусной инфекции при проведении АРТ, что существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Во избежание передачи инфекции половым путем следует принять меры

предосторожности согласно национальным руководствам.

Препарат Интеленс® следует оптимально применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, обладающими активностью в отношении конкретного типа вируса, имеющегося у пациента. Снижение вирусологического ответа на терапию этравирином отмечалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вызванной штаммами, имеющими одновременно 3 или более мутаций из ниже перечисленных: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S. Заключение о значимости отдельных мутаций или сочетаний мутаций должно делаться с учетом дополнительных данных: рекомендуется обращаться к актуальным современным системам интерпретации для оценки результатов теста на резистентность.

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

Реакции со стороны кожи тяжелой степени и реакции гиперчувствительности

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

Клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития реакций со стороны кожи у пациентов с кожными реакциями, связанными с ННИОТ, в анамнезе. Следует соблюдать осторожность у пациентов с реакциями со стороны кожи при применении ННИОТ в анамнезе, в особенности если эти реакции носили тяжёлый характер.

При применении этравирина отмечались случаи тяжёлых реакций гиперчувствительности, включая DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой) и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях – со смертельными исходами. DRESS-синдром характеризуется сыпью, лихорадкой, эозинофилией и системными проявлениями (включая, но не ограничиваясь: тяжёлая сыпь, либо сыпь с лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллёзные поражения, очаги поражения ротовой полости, конъюнктивит, гепатит и эозинофилия). Как правило, он развивается примерно через 3-6 недель, а исход в большинстве случаев носит благоприятный характер при условии отмены лечения и начала терапии кортикостероидами. Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае развития тяжёлой сыпи или реакций гиперчувствительности. При диагностике реакций гиперчувствительности во время терапии препаратом Интеленс® необходимо немедленно её отменить.

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

Пациентам, прекратившим терапию препаратом Интеленс® в связи с реакциями

гиперчувствительности, возобновлять её не следует.

Сыпь

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

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Беременность

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

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Этравирин в основном метаболизируется и выводится печенью, а также обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Возможны эффекты в отношении экспозиции несвязанного препарата (что не изучено) и, таким образом, следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Применение этравирина не изучалось у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), в связи с чем назначение препарата пациентам с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс® у пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В или вирусом

гепатита С, в связи с ограниченными данными по применению этравирина у данной группы пациентов. Нельзя исключить потенциальную возможность увеличения риска повышения активности печеночных ферментов.

Масса тела и метаболические показатели

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

Синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

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

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

или дарунавиром/кобицистатом не рекомендуется.

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

Форма выпуска

Таблетки, 200 мг.

По 60 таблеток в белые флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой, защищающей от случайного открывания детьми; флакон содержит мешочки с осушителем (силикагелем) из расчета 3 мешочка по 2 г на 60 таблеток.

Один флакон с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. На картонной пачке дополнительно может наноситься контроль первого вскрытия в виде наклеек (по одной с 2-х сторон картонной пачки).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить препарат в оригинальной упаковке. Хранить флакон хорошо укупороженным для защиты от влаги. Не выбрасывать пакетики с осушителем. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Производство, первичная упаковка:

Янссен-Силаг С.п.А.

Фактический адрес производства:

ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия

Юридический адрес производства:

ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия

Вторичная упаковка и выпускающий контроль

Янссен-Силаг С.п.А.

Фактический адрес производства:

ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия

Юридический адрес производства:

ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Владелец регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эксперт по регистрации лекарственных средств

ООО «Джонсон & Джонсон»

Лазарева А.С.