



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Интеленс®

Регистрационный номер – ЛП-006200

Торговое наименование – Интеленс®

Международное непатентованное или группировочное наименование –
этравирин

Лекарственная форма – таблетки

Состав

Таблетки 25 мг:

Действующее вещество: каждая таблетка содержит 25 мг этравирина.

Вспомогательные вещества порошка, полученного распылительной сушкой:
гипромеллоза – 75 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH-105) – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества таблетки: кремния диоксид коллоидный – 0,4 мг,
кроскармеллоза натрия – 10 мг, магния стеарат – 1 мг, лактозы моногидрат – 40 мг,
целлюлоза микрокристаллическая (PH-302) – 36,1 мг.

Таблетки 100 мг:

Действующее вещество: каждая таблетка содержит 100 мг этравирина.

Вспомогательные вещества порошка, полученного распылительной сушкой:
гипромеллоза – 300 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH-105) – 50 мг.

Вспомогательные вещества таблетки: кремния диоксид коллоидный – 1,6 мг,
кроскармеллоза натрия – 40 мг, магния стеарат – 4 мг, лактозы моногидрат – 160 мг,
целлюлоза микрокристаллическая (PH-302) – 144,4 мг.

Описание

Дозировка 25 мг

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «ТМС» на одной стороне и риской на другой стороне.

Дозировка 100 мг

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «Т125» на одной стороне и «100» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ – J05AG04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека типа 1 (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 (EC_{50}) от 0,9 до 5,5 нмоль. Этравирин обладает активностью в отношении широкого круга возбудителей ВИЧ-1 группы М (подтипы А, В, С, D, E, F, G) и первичных изолятов ВИЧ-1 группы О, для которых значения 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 этравирином 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 этравирина в отношении резистентности к другим НИОТ в начале терапии в основном была проанализирована с этравирином, применявшимся в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (исследования DUET-1 и DUET-2). Усиленные ингибиторы протеазы, такие как дарунавир/ритонавир, показывают более высокий барьер резистентности по сравнению с другими классами антиретровирусных препаратов. Пограничное значение сниженной эффективности этравирина (>2 мутаций, связанных с этравирином, в начале терапии) применяется, когда этравирин используется в комбинации с усиленным ИП. Это пограничное значение может быть ниже при применении схемы комбинированной антиретровирусной терапии, которая не содержит усиленный ИП.

В исследованиях фазы III DUET-1 и DUET-2 мутациями, которые наиболее часто развивались у пациентов с вирусологической неудачей, принимавших схемы терапии, содержащие этравирин, были V108I, V179F, V179I, Y181C и Y181H и обычно возникали на фоне множества других мутаций, связанных с резистентностью к НИОТ. Во всех других исследованиях, проведенных с этравирином у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, наиболее часто возникали следующие мутации: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C и H221Y.

Перекрестная резистентность

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

Фармакокинетика

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

Расчётные параметры популяционной фармакокинетики этравирина 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 этравирина при одновременном применении этравирина и комбинации дарунавир/ритонавир.

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

Абсорбция

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

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

Влияние пищи на всасывание

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

Распределение

Этравирин примерно на 99,9% связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином (99,6%) и альфа-1-кислым гликопротеином (97,66%-99,02%) *in vitro*. Распределение этравирина в других жидкостях, отличных от плазмы (например, спинномозговую жидкость, секреты половых органов), у человека не изучалось.

Биотрансформация

В экспериментах с микросомами печени человека *in vitro* было отмечено, что этравирин подвергается в первую очередь окислительному метаболизму цитохромами печени системы CYP450 (CYP3A) и, в меньшей степени, семейством CYP2C, с последующей глюкуронизацией.

Элиминация

После приёма внутрь дозы меченного ^{14}C -этравирина 93,7% и 1,2% введённой дозы обнаруживалось в кале и моче, соответственно. Неизменённый этраvirин в кале составлял от 81,2% до 86,4% от введённой дозы. В моче неизменённый этраvirин не был обнаружен. Конечный период полувыведения этравирина составлял примерно 30-40 часов.

Применение в особых популяциях

Дети (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 ($\text{AUC}_{12\text{ ч}}$ и $\text{C}_{0\text{ ч}}$) 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)	≥ 2 лет до < 6 лет (Когорта I)	6 лет до < 18 лет
Параметр	Этраvirин N = 6	Этраvirин N = 15	Этраvirин N = 101
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ (нг•ч/мл)			
Геометрическая средняя ± Стандартное отклонение	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Медиана (Диапазон)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 – 28 865)
$\text{C}_{0\text{h}}$ (нг/мл)			
Геометрическая средняя ± Стандартное отклонение	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 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.

Пациенты пожилого возраста

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с ВИЧ-инфекцией, фармакокинетика этравирина значительно не различалась в изученном возрастном диапазоне (от 18 до 77 лет), при этом 6 субъектов были в возрасте 65 лет 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 ¹⁴C-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 послеродовой период

В исследовании TMC114HIV3015 изучалось применение этравирина в дозе 200 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у 15 беременных женщин во II и III триместрах беременности, а также в послеродовом периоде. Общая системная экспозиция этравирина в плазме после 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 ± 1482 (6028)

a. n = 9 для $AUC_{12ч}$.

Каждая пациентка служила своим собственным контролем, и при внутрисубъектных сравнениях общие значения C_{min} , C_{max} и $AUC_{12ч}$ этравирина были в 1,2, 1,4 и 1,4 раза выше, соответственно, во 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/гразопревир).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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); маравинок (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. В исследованиях у крыс не было выявлено влияния на спаривание или фертильность.

Способ применения и дозы

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

Дозы

Препарат Интеленс[®] всегда должен применяться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые

Рекомендованная доза этравирина для взрослых пациентов составляет 200 мг (1 таблетка 200 мг или 2 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки перорально 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.

Особые группы пациентов

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. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетику препарата Интеленс® не изучали. Таким образом, применение препарата Интеленс® противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями 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 действиями (частота $\geq 10\%$) всех степеней тяжести, о которых сообщалось при приеме этравирин, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. В исследованиях фазы III частота прекращения терапии в связи с любым побочным действием у пациентов, применявших этравирин, была 7,2%. Наиболее частым побочным действием, приводившим к отмене терапии, была сыпь.

Таблица побочных действий

Побочные действия, о которых сообщалось у пациентов, применявших этравирин, перечислены в таблице ниже. Побочные действия перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой. В каждой группе частоты побочных действий перечислены в порядке уменьшения серьезности. Частоты возникновения побочных действий определены как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Побочные действия, выявленные при применении этравирин в клинических исследованиях и пострегистрационном наблюдении

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 концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия

Психические нарушения	Часто	Тревожность, бессонница, нарушения сна
	Нечасто	Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость
	Нечасто	Судороги, обморок, тремор, гиперсомния, нарушение внимания
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	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 ^а
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
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
	Часто	Ночная потливость, сухость кожи, пруриго
	Нечасто	Ангioneвротический отёк ^а , 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 действия, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, отличных от DUET-1 и DUET-2.

^b Побочные действия, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных побочных действий

Сыпь

Чаще всего кожная сыпь была легкой или умеренно выраженной, в целом являлась макулярной, макулопапулезной или эритематозной, чаще всего возникала на второй неделе терапии и редко наблюдалась после 4-й недели. В большинстве случаев такая сыпь была самоограничивающейся и обычно исчезала через 1-2 недели на фоне продолжающегося лечения. Частота возникновения 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 в связи с половой принадлежностью или прекращения терапии из-за сыпи. 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/ИМРААСТ 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/ИМРААСТ 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 этравирин в настоящее время нет, однако, вероятно, что наиболее частые побочные действия при приеме этравирин, такие как сыпь, диарея, тошнота и головная боль, будут наиболее частыми симптомами. Нет специфического антидота для лечения передозировки этравирин. 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 средства, 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 средства, 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 средства, на метаболизм которых влияет этравирин

Этравирин является слабым индуктором изофермента CYP3A4. Одновременное 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. Кроме того, этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Этравирин также является слабым ингибитором P-гликопротеина.

Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP2C9 или CYP2C19 или транспортируются с помощью P-гликопротеина, может повышать концентрацию таких препаратов в плазме и, следовательно, усиливать или пролонгировать их терапевтические или побочные эффекты.

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

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между этравирином и сопутствующими лекарственными средствами перечислены ниже (повышение указано как «↑», снижение как «↓», отсутствие изменений как «↔», отсутствие данных как н/о).

Лекарственные препараты	Влияние на концентрации препаратов Соотношение средних наименьших квадратов (90%	Рекомендации по совместному применению

	доверительный интервал (ДИ); 1,00 = отсутствие эффекта)	
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 основной почечный путь выведения других НИОТ (например, абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, ставудина и зидовудина).	Этравирин может применяться с этими НИОТ без коррекции доз.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз Невирапин Рилпивирин	Продемонстрировано, что комбинирование двух ННИОТ не приносит дополнительной пользы. При совместном применении этравирин с эфавирензом или невирапином может наблюдаться значительное снижение концентрации этравирин в плазме и потеря терапевтического эффекта этравирин. Совместное применение этравирин и рилпивирин может привести к снижению концентрации рилпивирин в плазме и потере его терапевтического эффекта.	Препарат Интеленс® не рекомендуется применять совместно с другими ННИОТ.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира в низкой дозе)</i>		
Индинавир	При совместном применении этравирин с индинавиром может	Препарат Интеленс® не рекомендуется применять

	отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потеря его терапевтического эффекта.	совместно с индинавиром.
Нелфинавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что этравирин 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) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	Препарат Интеленс® и комбинация лопинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.
Саквинавир / ритонавир 1000 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Саквинавир</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	Препарат Интеленс® и комбинация саквинавир / ритонавир могут применяться без коррекции доз.

Типранавир / ритонавир 500 / 200 мг 2 раза в сутки	<u>Типранавир</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>Этравирин</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Не рекомендуется совместное применение комбинации типранавир / ритонавир и препарата Интеленс®.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом</i>		
Атазанавир / кобицистат Дарунавир / кобицистат	Взаимодействия не изучались. При совместном применении этравирин 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 Маравирок / дарунавир/ ритонавир 150 / 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<u>Маравирок</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>Маравирок*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * По сравнению с маравироком 150 мг 2 раза в сутки.	Рекомендованная доза маравирока при совместном применении с препаратом Интеленс® в присутствии ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампенавир / ритонавир, применять которую в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекция дозы препарата Интеленс® не требуется.
<i>Ингибиторы слияния</i>		
Энфувиртид 90 мг 2 раза в сутки	<u>Этравирин*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Концентрация энфувиртида не изучалась, влияния не ожидается. * По данным анализа популяционной фармакокинетики.	При совместном применении препарата Интеленс® и энфувиртида взаимодействия не ожидается.
<i>Ингибиторы интегразы ВИЧ</i>		
Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки	<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	Этравирин значительно снижает концентрации долутегравира в плазме. Влияние этравирин на концентрацию долутегравира в плазме снижалось посредством

	$C_{\max} \leftrightarrow^a$	совместного применения комбинаций дарунавир / ритонавир или лопинавир / ритонавир, и предполагается, что оно также может снижаться под воздействием комбинации атазанавир / ритонавир.
Долутегравир + дарунавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 600 / 100 мг 2 раза в сутки	<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® можно применять в комбинации с долутегравиром только в случае одновременного применения комбинаций: атазанавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир или лопинавир / ритонавир. Такие комбинации можно использовать без коррекции дозы.
Долутегравир + лопинавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 400 / 100 мг 2 раза в сутки	<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	Препарат Интеленс® и ралтегравир могут применяться без коррекции доз.
Ралтегравир 400 мг 2 раза в 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)	
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. Рекомендуется наблюдать за концентрацией дигоксина при одновременном применении с препаратом Интеленс®.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препарат Интеленс® будет снижать концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме.	Требуется соблюдать осторожность; по мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с препаратом Интеленс®.
АНТИБИОТИКИ		
Азитромицин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных	Препарат Интеленс® и азитромицин могут применяться без коррекции доз.

	взаимодействий между азитромицином и препаратом Интеленс®.	
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	<p><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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p>	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 препараты 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	<p><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)</p> <p><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)</p>	Препарат Интеленс® и флуконазол могут применяться без коррекции доз.
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Взаимодействие не изучалось. Позаконазол, мощный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирина в плазме. Итраконазол и кетоконазол	Препарат Интеленс® и эти противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз.

	являются мощными ингибиторами, а также субстратами СYP3A4. Совместное системное применение итраконазола или кетоконазола и этравирина может повышать концентрацию этравирина в плазме. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола в плазме может снижаться под воздействием этравирина.	
Вориконазол 200 мг 2 раза в сутки	<u>Вориконазол</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>Этравирин</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	Препарат Интеленс® и вориконазол могут применяться без коррекции доз.
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ		
Артемизинин / люмефантрин 80 / 480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	<u>Артемизинин</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>Дигидроартемизинин</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>Люмефантрин</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>Этравирин</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	При совместном применении препарата Интеленс® и комбинации артемизинин / люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомаларийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артемизинина и его активного метаболита дигидроартемизинина в плазме, может приводить к снижению противомаларийной эффективности. Коррекции дозы препарата Интеленс® не требуется.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирина в плазме. Препарат Интеленс® следует применять в комбинации с бустированным ингибитором протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано.	Комбинация не рекомендуется.

Рифабутин 300 мг 1 раз в сутки	<p>При совместном применении с бустированным ингибитором протеазы:</p> <p>Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. Согласно историческим данным можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазме, а также повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифобутина в плазме.</p> <p>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-дезацетилрифобутин</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 рифобутина и 25-О-дезацетилрифобутина в плазме. Рекомендуется тщательное наблюдение за вирусологическим ответом и связанными с рифобутином нежелательными реакциями. Следует изучить информацию о применяемом бустированном ингибиторе протеазы, чтобы правильно скорректировать дозу рифобутина.</p>
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
Диазепам	<p>Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию диазепам 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		
Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в сутки	<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)</p> <p><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)</p> <p><u>Этравирин</u></p>	<p>Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и / или прогестерона и препарата Интеленс® может применяться без коррекции доз.</p>

	AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
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 этравирина и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира.	Совместное применение препарата Интеленс [®] и даклатасвира не рекомендуется.
Элбасвир / grazoprevir	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина и комбинации элбасвир / grazoprevir может снижаться концентрация элбасвира и grazoprevira, 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	<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> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Комбинация препарата Интеленс [®] и аторвастатина может применяться без коррекции доз, но может потребоваться изменение дозы аторвастатина в зависимости от клинического ответа.
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Взаимодействие не изучалось. Не ожидается взаимодействий между <u>правастатином</u> и препаратом Интеленс [®] . <u>Ловастатин</u> , <u>розувастатин</u> и <u>симвастатин</u> являются субстратами СУРЗА4, и при совместном применении с этравирином концентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме	Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

	может снизиться. <u>Флувастатин</u> и <u>розувастатин</u> метаболизируются CYP2C9 и при совместном применении с этравирином концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может повыситься.	
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	В качестве меры предосторожности совместное применение

	ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный метаболит, ингибируя CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиническая значимость данного взаимодействия не продемонстрирована.	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.

- a. Сравнение основано на данных исторического контроля.
b. Исследование проводилось с применением тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки.

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

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Несмотря на полученное подтверждение эффективной вирусологической супрессии 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 таких пациентов, 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 вероятное увеличение 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 пациентов, находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах или болевое ограничение в движениях.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

Непереносимость лактозы и дефицит лактазы

Интеленс® 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 40 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Интеленс® 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 160 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

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, 25 мг, 100 мг

Таблетки 25 мг: по 120 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой и полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми. Флакон содержит два мешочка с осушителем.

Таблетки 100 мг: по 120 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, закрытые алюминиевой пленкой и полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми. Флакон содержит три мешочка с осушителем.

Один флакон с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить препарат в оригинальной упаковке. Хранить флакон хорошо укупореженным 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. Буонароти 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

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии от 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.