|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-ETR (J05630) |
| **МНН:** | Этравирин |
| **Торговое название** | ЭТРАВИРИН |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки |
| **Показание:** | лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых, которые ранее получали антиретровирусные препараты, и детей с 2 лет, которые ранее получали антиретровирусные препараты. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ05630128 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 25 октября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc117179154)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc117179155)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc117179156)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc117179157)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc117179158)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc117179159)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc117179160)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc117179161)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc117179162)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc117179163)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc117179164)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc117179165)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc117179166)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 17](#_Toc117179167)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 19](#_Toc117179168)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 21](#_Toc117179169)

[Список литературы 21](#_Toc117179170)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 23](#_Toc117179171)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 23](#_Toc117179172)

[2.1.1. Химическая формула 23](#_Toc117179173)

[2.1.2. Структурная формула 23](#_Toc117179174)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 23](#_Toc117179175)

[2.2.1. Название лекарственной формы 23](#_Toc117179176)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 23](#_Toc117179177)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 24](#_Toc117179178)

[2.2.4 Форма выпуска 28](#_Toc117179179)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 29](#_Toc117179180)

[2.3.2. Срок годности 29](#_Toc117179181)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 29](#_Toc117179182)

[Список литературы 29](#_Toc117179183)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 30](#_Toc117179184)

[Введение и резюме 30](#_Toc117179185)

[3.1 Доклиническая фармакология 31](#_Toc117179186)

[3.1.1. Механизм действия 31](#_Toc117179187)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 32](#_Toc117179188)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 34](#_Toc117179189)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 34](#_Toc117179190)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 35](#_Toc117179191)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 37](#_Toc117179192)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 38](#_Toc117179193)

[3.2.1. Всасывание 38](#_Toc117179194)

[3.2.2. Распределение 39](#_Toc117179195)

[3.2.3. Метаболизм 39](#_Toc117179196)

[3.2.4. Выведение 40](#_Toc117179197)

[3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 40](#_Toc117179198)

[3.3. Токсикологические исследования 41](#_Toc117179199)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 41](#_Toc117179200)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 41](#_Toc117179201)

[3.3.3. Генотоксичность 43](#_Toc117179202)

[3.3.4. Канцерогенность 44](#_Toc117179203)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 45](#_Toc117179204)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 45](#_Toc117179205)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 45](#_Toc117179206)

[.3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 46](#_Toc117179207)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 46](#_Toc117179208)

[3.3.6. Местная переносимость 46](#_Toc117179209)

[3.3.7. Токсикокинетика 47](#_Toc117179210)

[3.3.8. Прочие исследования 48](#_Toc117179211)

[3.3.8.1. Фототоксичность 48](#_Toc117179212)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 48](#_Toc117179213)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 48](#_Toc117179214)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 49](#_Toc117179215)

[3.3.8.5. Механистические исследования 50](#_Toc117179216)

[Список литературы 51](#_Toc117179217)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 55](#_Toc117179218)

[Введение и резюме 55](#_Toc117179219)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 56](#_Toc117179220)

[4.1.1. Фармакокинетика 56](#_Toc117179221)

[4.1.2. Фармакодинамика 65](#_Toc117179222)

[4.1.2. Фармакодинамика 65](#_Toc117179223)

[4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия 65](#_Toc117179224)

[4.1.2.2. Вторичная фармакодинамика 67](#_Toc117179225)

[4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 67](#_Toc117179226)

[4.3. Безопасность и эффективность 68](#_Toc117179227)

[4.3.1. Клиническая эффективность 68](#_Toc117179228)

[4.3.1.1. ВИЧ-инфицированные взрослые пациенты, ранее получавшие терапию 68](#_Toc117179229)

[4.3.1.2. ВИЧ-инфицированные педиатрические пациенты, ранее получавшие лечение 72](#_Toc117179230)

[4.3.1.3. Беременность и послеродовый период 75](#_Toc117179231)

[4.3.2. Клиническая безопасность 75](#_Toc117179232)

[4.3.2.1. Группоспецифические эффекты 76](#_Toc117179233)

[4.3.2.2. Препарат-специфичные эффекты 76](#_Toc117179234)

[4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов 77](#_Toc117179235)

[4.3.2.2. Нежелательные явления 77](#_Toc117179236)

[4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 78](#_Toc117179237)

[4.3.2.4. Лабораторные отклонения 81](#_Toc117179238)

[4.3.2.5. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 81](#_Toc117179239)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 81](#_Toc117179240)

[Список литературы 82](#_Toc117179241)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 89](#_Toc117179242)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 89](#_Toc117179243)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 91](#_Toc117179244)

[5.3. Инструкции для исследователя 95](#_Toc117179245)

[5.3.1. Показания к применению 95](#_Toc117179246)

[5.3.2. Противопоказания 96](#_Toc117179247)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 96](#_Toc117179248)

[5.3.4. Способ применения и дозы 97](#_Toc117179249)

[5.3.5. Побочное действие 98](#_Toc117179250)

[5.3.6. Передозировка 100](#_Toc117179251)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 101](#_Toc117179252)

[5.3.8. Особые указания 113](#_Toc117179253)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 116](#_Toc117179254)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 117](#_Toc117179255)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 25 октября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату ЭТРАВИРИН / DT-ETR (МНН: этравирин), таблетки, 100 мг и 200 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Интеленс® (МНН: этравирин), таблетки, 100 мг и 200 мг (производитель: Янссен-Силаг С.п.А, Италия, владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

**Заявляемые показания:**

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

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| 3TC | Ламивудин |
| ABC | Абакавир |
| ARVPR | Регистра по применению антиретровирусных препаратов (*The Antiretroviral Pregnancy Registry*) |
| ATV | Атазанавир |
| ATV/c | Атазанавир, бустированный кобицистатом |
| ATV/r | Атазанавир, бустированный ритонавиром |
| AUC | Площадь под кривой зависимости концентрации от времени |
| BIC | Биктегравир |
| CC50 | Средняя цитотоксическая концентрация |
| CYP450 | Цитохром P450 |
| CL/F | Кажущийся общий клиренс |
| CLCR | Клиренс креатинина |
| Cmax | Максимальная плазменная концентрация |
| Cmin | Минимальная плазменная концентрация |
| COBI | Кобицистат |
| CV | Коэффициент вариации |
| DLV | Делавирдин |
| DOR | Доравирин |
| DRESS | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (*Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) |
| DRV | Дарунавир |
| DRV/r | Дарунавир, бустированный ритонавиром |
| DTG | Долутегравир |
| EACS | Европейское клиническое общество СПИДа (*European AIDS Clinical Society*) |
| EC50 | Средняя эффективная концентрация |
| EFV | Эфавиренз |
| EMA | Европейское агентство по лекарственным средствам |
| ETR | Этравирин |
| EVG | Элвитегравир |
| EVG/c | Элвитегравир бустированный кобицистатом |
| GLP | Good laboratory practice, надлежащая лабораторная практика |
| GlyT1 | Глицин-1 переносчик |
| hERG | Ген специфических калиевых каналов сердца |
| HPI | Йодид пропидия в сочетании с Hoescht (краситель, который применяется для определения клеток на стадии раннего и позднего апоптоза, некротизированных клеток) |
| F | Биодоступность |
| FDA | Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США |
| FTC | Эмтрицитабин |
| IC50 | Концентрации полумаксимального ингибирования |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| IDV | Индинавир |
| ITT | Популяция пациентов, получившая хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (*Intention to Treat population*) |
| ka | Константа скорости всасывания первого порядка |
| Ki | Константа ингибирования |
| LD50 | Среднесмертельная доза |
| LPV | Лопинавир |
| LPV/r | Лопинавир, бустированный ритонавиром |
| MACDP | Программа мониторинга врожденных пороков развития города Атланта (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*) |
| MVC | Маравирок |
| NFV | Нелфинавир |
| NOAEL | Максимальная доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта |
| NVP | Невирапин |
| RAL | Ралтегравир |
| RPV | Рилпивирин |
| PARP | Поли (АДФ-рибоза)-полимераза |
| RdRp | РНК-зависимая РНК полимераза |
| RT | Обратная транскриптаза |
| RTV, r | Ритонавир |
| SARS-CoV-2 | Новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19 |
| SD | Среднеквадратичное (стандартное) отклонение |
| SJS | Синдром Стивенса-Джонсона |
| SNP | Однонуклеотидный полиморфизм |
| SQV | Саквинавир |
| T-20 | Энфувиртид |
| TAF | Тенофовир алафенамид |
| TBDR | Реестр врожденных дефектов Техаса (*Texas Birth Defects Registry*) |
| TDF | Тенофовир |
| TC50 | Средняя токсическая концентрация |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TPGS | Токоферилполиэтиленгликольсукцинат |
| TLOVR | Время до потери вирусологического ответа |
| IUPAC | Международный союз теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry) |
| Vd | Кажущийся объем распределения |
| Vd/F | Кажущийся объем распределения |
| Vs. | Против |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АРВП | Антиретровирусные препараты |
| АРТ | Антиретровирусная терапия |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВГ | Вирусный гепатит |
| ВГВ | Вирусный гепатит В |
| ВГВ/С | Вирусный гепатит В или С |
| ВГС | Вирусный гепатит С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВИЧ-1 | Вирус иммунодефицита человека типа 1 |
| ВН | Вирусная нагрузка |
| ВОЗ | Всемирная организации здравоохранения |
| ВЭЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ГХ | Газовая хроматография |
| ГЭБ | Гематоэнцефалический барьер |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| ЕАЭС | Евразийский экономический союз |
| ЖХ-МС | Жидкостная хроматография с масс спектрометрией |
| ИИ | Ингибиторы интегразы |
| ИМП | Инструкция к медицинскому применению |
| ИП | Ингибитор протеазы |
| КИ | Клинические исследования |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| МЛВ | Межлекарственные взаимодействия |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| НИОТ | Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| ННИОТ | Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РНКаза Н | Рибонуклеаза Н |
| СМЖ | Спинномозговая жидкость |
| СНЯ | Серьёзные нежелательные явления |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунодефицита |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ФКД | Фиксированная комбинация доз |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 24 октября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является вторым по значимости фактором, после недостаточного питания, который приводит к развитию вторичных иммунодефицитных состояний повсеместно. При отсутствии антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция практически всегда прогрессирует в терминальную стадию, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), которая характеризуется выраженной лимфопенией и развитием оппортунистических инфекций. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2021 года насчитывалось 38,4 миллиона (33,9–43,8 миллиона) человек, живущих с ВИЧ, две трети из которых (25,6 миллиона) проживали в Африканском регионе. В 2021 году 650 000 (510 000–860 000) человек умерли от причин, связанных с ВИЧ и 1,5 миллиона (1,1–2,0 миллиона) человек заразились ВИЧ. Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции в России остается неблагоприятной. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости, особенно в сочетании с туберкулезом. В 2016 прирост количества новых выявленных случаев составил 4,1% по сравнению с предыдущим годом, а на конец 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 1 220 659 человек. Ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции в России связывают с низким охватом пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), что, в свою очередь, обусловлено поздним выявлением заболевания, низкой приверженностью терапии, и недостаточным выбором и качеством АРТ.

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1. Этравирин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует РНК (рибонуклеиновая кислота)-зависимую и ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков этого фермента.

Этравирин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами эффективен при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1 у ранее не лечившихся пациентов и у пациентов, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной. Препарат эффективен при устойчивости штаммов ВИЧ-1 ко многим антиретровирусным препаратам, включая ННИОТ.

Для изучения этравирина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства этравирина.

Противовирусная активность этравирина подтверждена *in vitro* в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т‑клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах / макрофагах человека. При этом этравирин характеризуется низким потенциалом развития резистентности ВИЧ.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих этравирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 взрослых и детей с опытом предшествующей терапии была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность этравирина в составе комбинированной высокоэффективной АРТ подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Ежедневный пероральный прием этравирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения этравирина продемонстрирована результатами двух основных регистрационных исследований – DUET 1 и DUET 2 (TMC125-C206 и TMC125-C216), в которых этравирин эффективно снижал вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии и вирусологической неудачей в анамнезе (≥ 1 мутации резистентности ННИОТ; анализ на 48, 96 неделе терапии). Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 48 неделе достигнута у 60% пациентов, получавших этравирин, и 38%, получавших плацебо, на фоне базовой АРТ; у 71% и 46% пациентов, соответственно, вирусная нагрузка была менее 400 копий /мл; средний прирост CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем – 96 клеток/мкл и 68 клеток/мкл, соответственно. По данным 96-недельного объединенного анализа, доля участников, поддерживающих вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ <50 копий/мл), была значительно выше в группе этравирина по сравнению с плацебо (57% vs. 36%; p <0,0001), независимо от исходных характеристик включенных в исследование пациентов. В педиатрическом исследовании PIANO при включении в схему терапии этравирина на 48 неделе 57 из 101 (56%) участников достигли вирусологической супрессии (РНК ВИЧ <50 копий/мл, ITT-популяция). Вновь возникшая резистентность к ННИОТ была обнаружена у 18 из 30 (60%) детей без вирусологической супрессии в прошлом, среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C (n = 8).

В общей сложности 1093 пациентов получали этравирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях IIB и III фазы); из их 861 пациент принимали этравирин не менее 24 недель и 279 – не менее 48 недель. В объединенный анализ DUET (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования TMC125-C206 и TMC125-C216) вошло в общей сложности 599 ВИЧ-инфицированных, получавших этравирин (200 мг 2 раза в день) и 604 пациента, получавших плацебо. По данным объединенного анализа исследований DUET средняя продолжительность приема этравирина и плацебо составила 52,3 и 51,0 нед. соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами препарата (показано в ключевых исследованиях DUET и на постмаркетинговом этапе) являются: головная боль, диарея, тошнота и сыпь (встречаются очень часто (≥1/10)); часто встречаются (≥1/100 – <1/10): тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов, гиперчувствительность к препарату, сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ЛПНП, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия, тревожность, бессонница, нарушения сна, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость, нечёткость зрения, инфаркт миокарда, гипертензия, одышка при нагрузке, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови, повышение активности АЛТ/АСТ, ночная потливость, сухость кожи, пруриго, почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, утомляемость. СНЯ наблюдались редко (в 2,8% vs. 2,0% плацебо).

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей были сравнимы с таковыми у взрослых, за исключением сыпи, которая чаще наблюдалась у детей. Наиболее частыми побочными реакциями на лекарственные средства, по крайней мере у 2% детей, были сыпь и диарея. Сыпь (2 и более степени тяжести) наблюдалось у 15% детей. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной, макулярно-папулезного типа, возникала на второй неделе терапии. Сыпь была ограниченной и обычно разрешалась в течение 1 недели при продолжении терапии. Частота прекращения лечения из-за сыпи составила 4%. Сыпь, в том числе значительная (3 или 4 степени тяжести), и прекращение терапии чаще наблюдались у пациентов женского пола.

Лекарственные препараты, содержащие этравирин, давно и успешно применяются во многих странах мира, включая страны ЕС, США, Россию, для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Впервые оригинальный препарат Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) был разрешен для применения в США в 2008 г для лечения ВИЧ-1-инфекции у взрослых пациентов с опытом предшествующей терапии. Лекарственные препараты с действующим веществом этравирин у взрослых рекомендуются в первой, второй и последующих линиях терапии в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Этравирин рекомендуется для лечения ВИЧ инфекции у детей старше двух лет и включен в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

За время, прошедшее с момента регистрации препарата Интеленс®, таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в открытых источниках не появилось новых данных, изменивших представление о профиле его безопасности, в том числе, не было выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений, а полученные данные о частоте и характере нежелательных явлений хорошо согласуются с ранее опубликованными работами.

DT-ETR, таблетки, 100 мг и 200 мг, - воспроизведенный препарат этравирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-ETR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 200 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 10:8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-ETR эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Интеленс®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата этравирина позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-инфекции и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-[6-амино-5-бромо-2-(4-цианоанилино) пиримидин-4-ил] окси-3,5-диметилбензонитрил [1].

## 1.2. Международное непатентованное название

Этравирин.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ЭТРАВИРИН.

Внутреннее название - DT-ETR.

Код продукта - J05630.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - этравирин .

## 1.5. Фармакологическая группа

Противовирусные препараты для системного примнения. Противовирусные препараты прямого действия. Ненуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы.

## 1.6. Код по АТХ

J05AG04

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

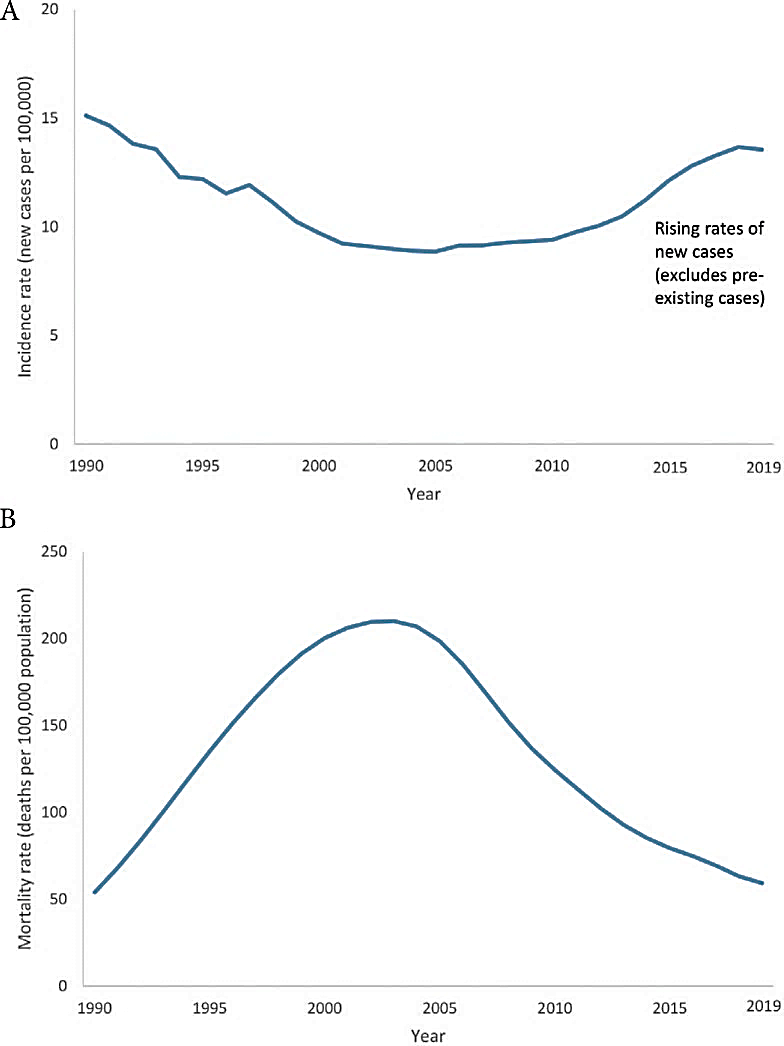
### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

ВИЧ-инфекция – инфекционное хроническое заболевание, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИД (синдром приобретённого иммунодефицита). Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной системы являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы [4-6].

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2021 года насчитывалось 38,4 миллиона (33,9–43,8 миллиона) человек, живущих с ВИЧ, две трети из которых (25,6 миллиона) проживали в Африканском регионе. В 2021 году 650 000 (510 000–860 000) человек умерли от причин, связанных с ВИЧ и 1,5 миллиона (1,1–2,0 миллиона) человек заразились ВИЧ [7].

В последнее десятилетие в некоторых регионах, включая Северную Америку, Южную Америку, Океанию (западная часть Тихого океана) и Европу, наблюдался всплеск заболеваемости ВИЧ (Рисунок 1-1А). Этот рост наблюдается уже более десяти лет. Темпы роста высоки в России, Португалии, Украине и Бразилии. Эта тенденция роста присутствует также при анализе стандартизированных по возрасту показателей. Прогнозируется, что уровень заболеваемости в этих странах будет продолжать расти в течение следующих двух десятилетий. Однако, в Южной Африке, Кении и других африканских странах наблюдается неуклонное снижение заболеваемости. После быстрого роста с 1990 по 2000 год заболеваемость ВИЧ/СПИД в Южной Африке резко снизилась до 2005 года, а затем темпы снижения заболеваемости замедлились. Существенное снижение показателей заболеваемости за последние два десятилетия также наблюдается в Китае и в Индии. Несмотря на снижение показателей, в странах Африки к югу от Сахары по-прежнему сохраняется самое большое в мире число новых инфекций [8].

**Рисунок 1-1.** Эпидемиологические изменения в области заболеваемости и смертности ВИЧ/СПИДа по данным ВОЗ [8].



**Примечание:**

**(А) Уровень заболеваемости на 100000 населения.**

Incidence rate per 100,000 population – уровень заболеваемости на 100000 населения.

Rising rates of new cases (excluding pre-exiting cases) – рост числа новых случаев (исключая ранее существовавшие случаи).

**(B) Уровень смертности на 100000 населения.**

Mortality rate (deaths rate per 100,000 population) – уровень смертности (смертность на 100 000 населения).

Показатели смертности снизились по сравнению с пиковым значением в 2005 г. во всем мире (Рисунок 1-1B). Это снижение началось в середине 1990-х гг. в странах с более развитыми системами здравоохранения и связано с началом лечения ВИЧ/СПИД препаратами антиретровирусной терапии (АТР). Прогнозы показывают, что нынешний уровень смертности, составляющий 11 смертей на 100 000 человек, продолжит снижаться до 8,5 смертей на 100 000 человек к 2040 году [8].

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции в России остается неблагоприятной. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости, особенно в сочетании с туберкулезом. В 2016 прирост количества новых выявленных случаев составил 4,1% по сравнению с предыдущим годом, а на конец 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 1 220 659 человек [13]. На конец 2016 г., заболеваемость ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом возросла на 85,2% в сравнении с 2009 г. [14]. За период с 2005 по 2016 год значительно выросли показатели заболеваемости (с 27,3 до 59,2 на 100 тысяч населения) и распространенности ВИЧ-инфекции (с 152,7 до 416,4 на 100 тысяч населения), а также смертности (с 1,1 до 12,7 на 100 тысяч населения) [14]. Отмечается выход ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп, в частности гомосексуалов и потребителей инъекционных наркотиков, и рост распространения вируса в общей популяции путем гетеросексуального полового контакта [13]. Ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции в России связывают с низким охватом пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), что, в свою очередь, обусловлено поздним выявлением заболевания, низкой приверженностью терапии, и недостаточным выбором и качеством АРТ [15].

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграза, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp120), образующие оболочки вируса. Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия – ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке [4].

Источником заболевания является ВИЧ-инфицированный человек (с момента заражения, весь период жизни до смерти). Наиболее опасен ВИЧ инфицированный больной на ранних стадиях заболевания, когда происходит активное размножение вируса в организме больного, а также на поздних стадиях заболевания [9].

Вирус проникает в клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, микроглия) путём связывания его гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами. В клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК (обратная транскрипция), которая в ядре клетки-хозяина встраивается в ДНК при помощи вирусного фермента интегразы. Образуемые в клетке белки ВИЧ подвергаются воздействию фермента протеазы, который делает их функционально способными. После сборки вирионы покидают клетку. Таким образом, клетка – хозяин превращается в «машину» для производства новых вирионов (ВИЧ обладает очень высокой репликативной активностью) [9].

Поражение Т-лимфоцитов хелперов (CD4) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ею функциональной несостоятельности, постепенному истощению и, как результат, прогрессирующему иммунодефициту. Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц («вирусная нагрузка» ВН) определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток. Имеется чёткая связь между темпом снижения количества CD4 и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациента [4,10,11].

Характерным проявлением ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии. Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики [4,10].

Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, онкологические, гематологические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. Пути передачи вируса: естественные (половой, от матери ребенку) и искусственный (парентеральный – инъекционный, трансфузионный, трансплантационный). ВИЧ-1 передается через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко [4,10,11].

В педиатрической практике скорость развития инфекционного процесса отличается от естественного течения ВИЧ-инфекции у взрослых в сторону более быстрого прогрессирования у детей младшего возраста. Также у детей первым признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции может выступать задержка физического и/или психомоторного развития, опережая развернутую клинику вторичных заболеваний [12].

Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции (2006) стадия заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений. Уровень ВН и CD4 не являются критериями для определения клинической стадии или фазы заболевания [4].

**Характеристика стадий ВИЧ-инфекции согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции (2006)**

Стадия 1 – стадия инкубации – период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител.

Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается и появляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител.

* Стадия 2А – бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют.
* Стадия 2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулёзные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезёнки, появление диареи.
* Стадия 2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.

Стадия 3 – субклиническая – характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счёт модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4. В этот период отмечается постепенное снижение количества CD4 со средней скоростью 50–70 мкл. в год.

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний.

* Стадия 4А (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для неё характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4 около 350 мкл.
* Стадия 4Б (обычно через 7–10 лет от момента заражения) — кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы, туберкулёз.
* Стадия 4В (обычно через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжёлых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем CD4 <200 мкл.

Стадия 5 – терминальная – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРТ ещё не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у болеющих вторичные заболевания приобретали необратимый характер, и пациент погибал в течение нескольких месяцев после их развития [4,13].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

В настоящее время основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является антиретровирусная терапия (АРТ), с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Раннее начало АРТ позволяет достичь не только улучшения клинического прогноза заболевания, но и снижения уровня распространённости ВИЧ-инфекции в популяции [4].

Несмотря на успех АРТ для людей, живущих с ВИЧ, требуется пожизненное лечение и излечения не существует [11].

Основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови вирусной нагрузки (ВН) до неопределяемого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) уровня [4,5,7,14].

В настоящее время зарегистрировано более 30 антиретровирусных препаратов, комбинированная АРТ терапия превратила инфекцию ВИЧ-1 в хроническое, но управляемое заболевание. Тем не менее, лекарственная токсичность и приобретенная и передаваемая лекарственная устойчивость, высокая частота приема препаратов остаются основными угрозами для успеха АРТ [10,15]. Ниже приведены показания к АРТ в неотложном и быстром порядке, принятые в Российской Федерации.

**Показаниями для АРТ в неотложном порядке (не позднее 1 недели) являются:**

* количестве CD4 <200 мкл;
* ВИЧ-инфекция у беременной женщины на сроке гестации 13 недель и более;
* при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины с CD4 <350 мкл и / или ВН>100 000 копий/мл на сроке гестации менее 13 недель [4].

**Показаниями для быстрого начала АРТ (не позднее 2 недель) являются:**

* клинические стадии 2, 4 и 5 по Российской классификации (2006).
* при количестве CD4 <350 мкл;
* ВН> 100 000 копий/мл;
* хронического вирусного гепатита В, требующего лечения;
* при наличии заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, неврологических заболеваний [4].

В Российской Федерации разрешены к применению несколько групп антиретровирусных препаратов (АРВП) нескольких фармакологических групп: НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ), ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ), ИП (ингибиторы протеазы ВИЧ), ИИ (ингибиторы интегразы ВИЧ), ингибиторы слияния (фузии) и ингибиторы (блокаторы) рецепторов. В рамках АРТ пациенту назначают определенную схему лечения, которая содержит несколько (не менее трех) антиретровирусных препаратов [4].

В Таблице 1-1 приведены основные антиретровирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ/СПИД как в Российской Федерации, так и в мире [4,5,7,14].

Следует отметить, что в современных клинических рекомендациях по лечению ВИЧ/СПИД предпочтение отдается АРВП в составе фиксированных комбинаций доз (ФКД) для повышения приверженности терапии и удобства приёма [16,17].

**Таблица 1-1.** Антиретровирусные препараты (АРВП), применяемые при лечении ВИЧ/СПИД [4].

| **Фармакологическая группа** | **Препараты** | **Механизм действия** |
| --- | --- | --- |
| **НИОТ** (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) | ABC (абакавир)  ZDV (зидовудин)  ddI (диданозин)  FTC (эмтрицитабин)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат)  3TC (ламивудин) | блокируют процесс обратной транскрипции (синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК), встраиваясь в синтезируемую цепочку ДНК, и прекращая её дальнейшую сборку |
| **ННИОТ** (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) | EFV (эфавиренз)  ETR (этравирин)  NVP (невирапин)  DOR (доравирин)  RPV (рилпивирин)  ESV (элсульфавирин) | блокируют необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент обратную транскриптазу |
| **ИП** (ингибиторы протеазы ВИЧ) | ATV/r (атазанавир/ ритонавир)  DRV/r (дарунавир/ ритонавир)  FPV/r (фосампренавир/ ритонавир)  LPV/r (лопинавир/ ритонавир)  SQV/r (саквинавир/ ритонавир) | блокируют процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов |
| **ИИ** (ингибиторы интегразы ВИЧ) | RAL (ралтегравир)  BIC/FTC/TAF (биктегравир/тенофовир алафенамид/эмтрицитабин), | блокируют процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека, который осуществляется с помощью вирусного фермента – интегразы |
| **ИС** ингибитор слияния | ENF (энфувиртид) | специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь клетки |

В рекомендациях Министерства здравоохранения РФ, ВОЗ, Европейского клинического общества по СПИД (EACS) под схемами первого ряда приняты схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Схема АРТ первого ряда включает два НИОТ (нуклеозидная основа) и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром [4,5,12,14].

Характерной особенностью ВИЧ является перекрёстная устойчивость, нечувствительность к препаратам, с которыми вирус никогда не встречался; она ограничена одним и тем же классом препаратов. Это происходит вследствие того, что для разных препаратов из одной группы (одного класса) первичные мутации являются идентичными. При отсутствии результатов исследования устойчивости молекулярными методами следует заменить оба НИОТ и назначить третий препарат из другого класса [4,5,12,14].

Схемами второго и последующего ряда назначаются режимы АРТ в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда. Схемы резерва (спасения) – нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Предпочтительные схемы являются оптимальными по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов), удобство приёма, экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов. Альтернативные схемы уступают предпочтительным по какому-либо параметру или менее изучены [4,14,18].

В особых случаях применяют схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами, либо их стоимость существенно выше. При выборе схемы лечения для конкретного пациента с позиции «общественного здравоохранения» рекомендуется сначала рассмотреть возможность назначения предпочтительных схем [4,5,7,14].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Этравирин является 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.

*In vitro* этравирин сохраняет активность против штаммов ВИЧ-1, резистентных к НИОТ и/или ИП ВИЧ.

Этравирин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами показан при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1 у ранее не лечившихся пациентов и у пациентов, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной. Препарат эффективен при устойчивости штаммов ВИЧ-1 ко многим антиретровирусным препаратам, включая ННИОТ [1,2].

В Таблице 1-2 приведены данные действующих клинических рекомендаций у взрослых при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации в последней редакции (2020 год). В схемы первого ряды АРТ для взрослых пациентов, которые ранее не получали АРТ в комбинации с двумя НИОТ включен ННИОТ этравирин, который применяется третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз, элсульфавирин или долутегравир в особых случаях [4].

**Таблица 1-2.** Схемы АРТ первого ряда для взрослых по предпочтительности АРВП согласно клиническим рекомендациям при лечении ВИЧ/СПИД Министерства здравоохранения Российской Федерации [4].

| **Предпочтительная схема** | **Альтернативная схема** | **Особые случаи** |
| --- | --- | --- |
| TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил Фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + DTG (долутегравир) + EFV (эфавиренз)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ DTG (долутегравир)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + ESV (элсульфавирин)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + FTC (эмтрицитабин)+ ESV (элсульфавирин) | ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин)+ DTG (долутегравир)  TDF (тенофовира дизопроксил фумарат) + ЗТС (ламивудин) + EFV 400 (эфавиренз) | Схемы, в составы которых входят TDF (тенофовира дизопроксил фумарат), ABC (абакавир), ZDV (зидовудин), AZT (азидотимидин), ЗТС (ламивудин), FTC (эмтрицитабин), усиленные ритоновиром ингибиторы протеазы ATV (атазанавир), ATV (атазанавир) +r (ритонавир), LPV (лопинавир)/ r (ритонавир), DRV дарунавир + r (ритонавир), RAL (ралтегравир), RPV/TDF/FTC (рилпивирин/тенофовир / Схемы АРТ первого ряда для взрослых по предпочтительности АРВП эмтрицитабин), **ETR (этравирин)\*,** COBI/TDF/EVG/FTC (кобицистат/тенофовира алафенамид/элвитегравир/эмтрицитабин), BIC/TDF/FTC (биктегравир/тенофовир алафенамид/эмтрицитабин), DOR (доравирин). |
| **Примечание:**  \*Этравирин применяется в особых случаях в схемах АРТ первого ряда. | | |

Также этравирин применяется в терапии второго ряда в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда в составе альтернативных схем [4].

По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для детей (2020 год), этравирин применяется в терапии первого ряда в составе альтернативной схемы в качестве третьего препарата к двум НИОТ у детей от 6 до 18 лет [12].

DT-ETR, таблетки, 100 мг и 200 мг – воспроизведенный препарат этравирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-ETR в дозировке 200 мг в сравнении с референтным препаратом Интеленс® в дозировке 200 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата ЭТРАВИРИН (DT-ETR), таблетки 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Интеленс®, таблетки 200 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата этравирин позволит снизить цену современной комбинированной терапии ВИЧ-инфекции.

## Ожидаемые показания к применению

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

## Список литературы

1. Product Monograph INTELENCE® etravirine tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg. Janssen Inc. Date of Revision: May 17, 2017.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Интеленс®, таблетки 25 мг, 100 мг (Янссен-Силаг С.п.А, Италия) владелец РУ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Интеленс®, таблетки 200 мг (Янссен-Силаг С.п.А, Италия) владелец РУ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020.

5. British HIV Association (BHIVA) guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1. 2022.

6. Kim J, Vasan S, Kim JH, Ake JA. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. J Int AIDS Soc. ноябрь 2021 г.;24 Suppl 7:e25793.

7. World Health Organization. Factsheet. 27 July 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.

8. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. J Epidemiol Glob Health. сентябрь 2021 г.;11(3):296–301.

9. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infectious Disease Reports [Интернет]. 6 июнь 2013 г. [цитируется по 13 август 2022 г.];5(Suppl 1). Доступно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892619/

10. Cunha RF, Simões S, Carvalheiro M, Pereira JMA, Costa Q, Ascenso A. Novel Antiretroviral Therapeutic Strategies for HIV. Molecules. 31 август 2021 г.;26(17):5305.

11. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong MAWP, и др. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. Nat Med. декабрь 2021 г.;27(12):2085–98.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у детей. 2020.

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Айзатулина Р.Р., Липина Е.С. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2017 г. МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ДЕСЯТИЛЕТИЕ ДЕТСТВА В РОССИИ. Электронный ресурс [http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/18/may/tezis.pdf#page=10], дата обращения 07.08.2022 г.
2. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. 2018. Электронный ресурс [http://www.med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/140/724], дата обращения 07.08.2022 г.
3. Belyakov N, Rassokhin V, Kolbin A et al. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND FINANCIAL COMPONENTS OF RESULTS OF LONG-TERM ANTIRETROVIRAL THERAPY OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;11(4):7-19. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-7-19

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

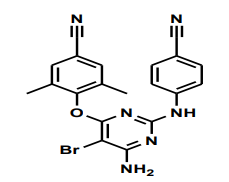
### 2.1.1. Химическая формула

C20H15BrN6O

4-[6-амино-5-бромо-2-(4-цианоанилино) пиримидин-4-ил] окси-3,5-диметилбензонитрил.

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула этравирина.



**Молекулярная масса:** 435,28.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Этравирин представляет собой порошок от белого до слегка желтовато-коричневого цвета с низкой растворимостью в воде, независимо от pH.

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Этравирин планируется выпускать в дозировках: 100 мг и 200 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, на поверхности таблеток присутствует мраморность.

### 

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2‑1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-ETR во всех дозировках.

| **Компонент** | **Для дозировки** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **100 мг** | **200 мг** |
| *Действующее вещество:* | | | |
| Этравирин + повидон К30 (1:1) | 200,0 мг | 400,0 мг |
| в пересчете на этравирин | 100,0 мг | 200,0 мг |
| *Вспомагательные вещества:* | | | |
| Крахмал кукурузный | 210,0 мг | 420,0 мг |
| Кальция гидрофосфата дигидрат | 91,0 мг | 182,0 мг |
| Натрия крахмал гликолят (тип А) | 60,0 мг | 120,0 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 30,0 мг | 60,0 мг |
| Магния стеарат | 6,0 мг | 12,0 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,0 мг | 6,0 мг |
| **Масса таблетки:** | **600,0 мг** | **1200,0 мг** |

Препарат DT-ETR, таблетки, 100 мг и 200 мг – воспроизведенный препарат этравирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 200 мг. Сопоставление составов DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) и Интеленс® («ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Интеленс® («Янссен-Силаг С.п.Аю», Италия; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 200 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 200 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-ETR** | **Интеленс®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Этравирин | 200,0 мг\* | 200 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Гипромеллоза | - | 600 мг |
| Крахмал кукурузный | 540,0 мг | - |
| Кальция гидрофосфата дигидрат | 182,0 мг | - |
| Кроскармеллоза натрия | 60,0 мг | 70 мг |
| Магния стеарат | 12,0 мг | 7 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 6,0 мг | 2,8 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая кремниевая | - | 450,2 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | - | 70 мг |
| **Масса таблетки:** | **1200 мг** | **1400 мг** |
| **Примечание:**  \* В составе препарата DT-ETR этравирин присутствует в виде смеси (Этравирин + повидон К30 (1:1), общая масса - 400,0 мг). | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT- ETR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 200 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 70 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 1800 мл.

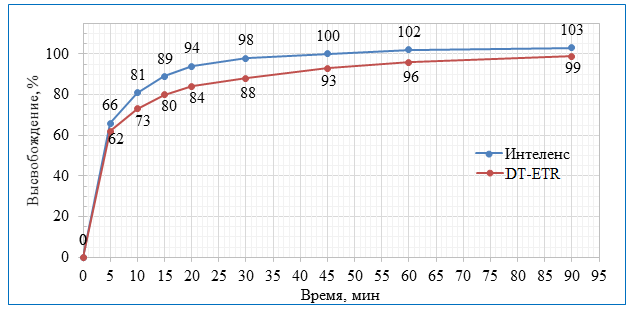
Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,01 М растворе хлороводородной кислоты и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 10:8 (среда по проекту НД); солнокислый буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 и 90 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 10:8) наблюдалось высвобождение менее 85 % действующего вещества в течение 15 минут, в связи с чем выполнена математическая оценка определения фактора подобия и установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде по НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 10:8). По результатам исследования в средах растворения буферный раствор с рН 1,2, ацетатный буферный раствор с рН 4,5, фосфатный буферный раствор с рН 6,8 оценить эквивалентность математически невозможно в связи с отсутствием растворимости активного ингредиента этравирина в этих средах. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

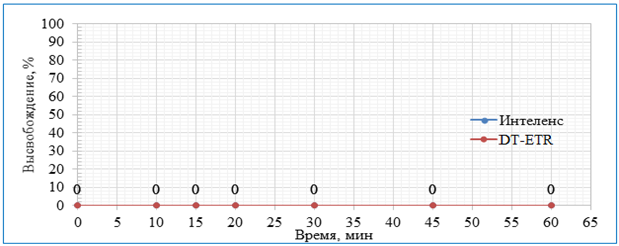
**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-ETR, таблетки, 200 мг в сравнении с препаратом Интеленс®, таблетки, 200 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-ETR**  **(серия 011022)** | **Интеленс®**  **(серия KLL4000)** |
| 0,01 М раствор HCl и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе HCl в соотношении 10:8 (среда НД) | 5 | 62 | 66 |
| 10 | 73 | 81 |
| 15 | 80 | 89 |
| 20 | 84 | 94 |
| 30 | 88 | 98 |
| 45 | 93 | 100 |
| 60 | 96 | 102 |
| 90 | 99 | 103 |
| ***фактор подобия f2*** | | **52** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 5 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 |
| 60 | 0 | 0 |
| 90 | 0 | 0 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Ацетатный буферный раствор с рН 4,5 | 5 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 |
| 60 | 0 | 0 |
| 90 | 0 | 0 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор с рН 6,8 | 5 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 |
| 60 | 0 | 0 |
| 90 | 0 | 0 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |

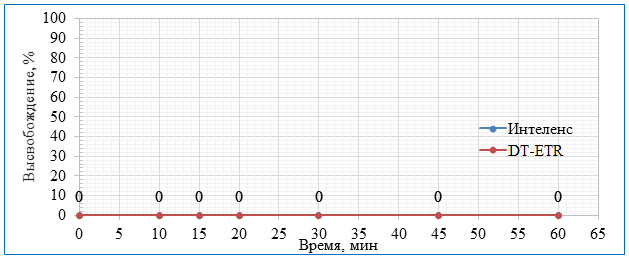
**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-ETR и Интеленс® в дозировке 200 мг в 0,01 М растворе HCl и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе HCl в соотношении 10:8 (среда НД).



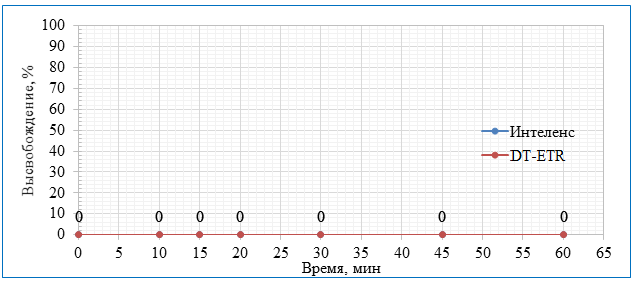
**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-ETR и Интеленс® в дозировке 200 мг в буферном растворе с pH 1,2.



**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-ETR и Интеленс® в дозировке 200 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.



**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-ETR и Интеленс® в дозировке 200 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.



Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-ETR (АО «Р-Фарм», Российская Федерация) и Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 200 мг показана эквивалентность растворения в среде растворения по проекту НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты : 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотоношении 10:8), что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки 100 и 200 мг.

**Для дозировки 100 мг:**

По 120 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вкрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной, или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Каждую банку или 12 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

**Для дозировки 200 мг:**

По 60 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вкрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной, или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Каждую банку или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применения помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании

## Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Р-ЭТРАВИРИН таблетки, 200 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Интеленс таблетки, 200 мг» производства «Янссен-Силаг С.п.А.», Италия, от 14 октября 2022 г. В отчете используется предыдущее торговое наименование препарата DT-ETR – Р-ЭТРАВИРИН.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат этравирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ETR, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата этравирина. Поскольку лекарственный препарат DT-ETR является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований этравирина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Этравирин – ННИОТ, который проявляет высокую противовирусную активность в отношении ВИЧ, в том числе против многих штаммов вируса, устойчивых к другим ННИОТ. Механизм противовирусного действия этравирина связан со специфичным ингибированием RT (обратная транскриптаза) ВИЧ.

Противовирусная активность этравирина подтверждена *in vitro* в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах / макрофагах человека. При этом этравирин характеризуется низким потенциалом развития резистентности ВИЧ.

Доклинические исследования фармакодинамических взаимодействий этравирина показали отсутствие антагонизма с другими АРВП *in vitro*. Наблюдалось усиление противовирусной активности этравирина в отношении ВИЧ при совместном применении *in vitro* с другими ННИОТ, ИП, ИИ, ИС, НИОТ. Важное клиническое значение может иметь усиление антикоагулянтной активности варфарина при совместном применении с этравирином, что было установлено в *in vivo* исследовании на крысах).

Фармакокинетические исследования на животных показали, что при пероральном применении этравирин обладает низкой биодоступностью и плохо всасывается через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови животных достигается в среднем в течение 4 часов, Период полувыведения (T1/2) составляет от 5 до 15 часов. Для этравирина *in vitro* характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови. *In vivo* у крыс этравирин быстро распределяется в тканях, самые высокие концентрации обнаруживаются в ЖКТ, печени и надпочечниках, а самые низкие – в крови, плазме, мозге, легких и костях, этравирин не аккумулируется в тканях. Метаболизм этравирина у человека отличается от метаболизма животных отсутствием фазы II, поэтому ряд метаболитов, обнаруживаемых у животных, отсутствуют у человека. Большая часть этравирина выводится в неизменном виде с фекалиями, в то время как экскреция почками и с желчью минимальна.

На метаболизм этравирина *in vitro* оказывают влияние другие АРВП путем ингибирования CYP450 опосредованного метаболизма этравирина. Так как этравирин является ингибитором CYP2C9 и CYP2C19, одновременное его применение с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием данных изоферментов, может повышать их концентрацию в плазме крови. При исследовании влияния этравирина на фармакокинетику варфарина установлено, что этравирин в 3 раза увеличивал клиренс и объем распределения S варфарина, вследствие чего влияние варфарина на международное нормализованное отношение (МНО) значительно увеличивалось в присутствии этравирина.

Токсикологические исследования этравирина проводились на мышах, крысах, кроликах и собаках. При однократном пероральном применении этравирина в диапазоне доз до 1000 мг/кг у мышей и крыс не наблюдалось побочных действий. У собак в остром эксперименте с постепенной эскалацией дозы до 350 мг/кг/сутки также отсутствовали токсические эффекты этравирина. В исследованиях хронической токсичности у мышей, крыс, кроликов и собак этравирин не оказывал значимого влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную системы, ЦНС. Однако, этравирин проявлял дозозависимое гепатотоксическое действие, которое носило более выраженный характер у грызунов. У собак гепатотоксичность этравирина проявлялась при более высоких дозах.

Этравирин не проявлял генотоксических свойств и не оказывал значимого влияния на репродуктивную и онтогенетическую токсичность у животных. Этравирин не проявлял канцерогенных свойств у крыс и самцов мышей, однако, у самок мышей наблюдалось увеличение случаев гепатоцеллюлярных аденом и карцином. Статистически значимое увеличение частоты других доброкачественных или злокачественных новообразований у грызунов отсутствовало. Этравирин не проявлял иммунотоксических свойств, о чем свидетельствовали результаты иммунологических, гематологических исследований и исследований основных лимфоидных органов. *In vitro* этравирин продемонстрировал отсутствие цитотоксичности.

При исследовании местной переносимости этравирин оказывал небольшое раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, но не проявлял кожно-сенсибилизирующего, кожно- раздражающего или фототоксического действия.

Содержание в субстанции этравирина примесей и остаточных растворителей соответствует регламентируемым нормам.

Таким образом, совокупные данные исследований *in vitro* и *in vivo*, приведенные в данном обзоре, показывают достаточный объем научных доказательств, подтверждающих всестороннюю доклиническую изученность этравирина. Профиль безопасности соответствует соединениям данной фармакологической группы (противовирусное (ВИЧ) средство), поэтому этравирин может быть рекомендован к применению у пациентов по зарегистрированным показаниям в одобренной дозировке. Принимая во внимание результаты, полученные в доклинических исследованиях, следует обратить внимание, что при применении этравирина у пациентов возможны нежелательные реакции со стороны печени. В остальном этравирин характеризуется благоприятным профилем безопасности.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Этравирин является ННИОТ, который *in vitro* проявляет высокую активность против штаммов ВИЧ-1 дикого типа, а также против многих штаммов, устойчивых к другим ННИОТ [31,32]. Этравирин напрямую связывается с RT и блокирует РНК-зависимую и ДНК‑зависимую активность ДНК-полимеразы путем разрушения каталитического сайта фермента. Ингибирование ферментативной активности рекомбинантной RT ВИЧ-1 дикого типа при применении этравирина характеризовалось значением концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) 38,4 нмоль. Не наблюдалось ингибирования ДНК-полимераз α, β, γ человека, что указывает на специфичность этравирина в отношении RT ВИЧ [31].

Фермент RT ВИЧ катализирует конверсию одноцепочечной РНК вируса в ДНК, RT ВИЧ проявляет две основные ферментативные активности – ДНК‑полимеразную для копирования РНК-матрицы и рибонуклеазную Н (РНКаза Н) для отщепления РНК от дуплекса РНК/ДНК. Несмотря на значительные химические различия, все ННИОТ, включая этравирин, взаимодействуют с общим гидрофобным сайтом на субъединице 66 кДа, который известен как ННИОТ-связывающий карман. Связывание с ННИОТ вызывает искажение структуры RT и нарушает функцию фермента. Мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ, расположены вокруг этого связывающего кармана и вызывают лекарственную устойчивость, изменяя структуру ННИОТ-связывающего кармана, либо влияя на доступ к нему. молекулярная структура этравирина обладает некоторой гибкостью, благодаоря чему молекула этравирина способна «подстраиваться» под структуру ННИОТ-связывающего кармана при взаимодействии с RT, что отличает его от ННИОТ первого поколения. Это объясняет активность этравирина против ВИЧ-1 с аминокислотными заменами, обусловливающими устойчивость к другим ННИОТ [32, 52].

Исследования с использованием ко-кристаллизационного и молекулярного моделирования показали, что этравирин является гибкой молекулой, способной взаимодействовать с ННИОТ‑связывающим карманом ВИЧ-1 RT в различных конформациях, по крайней мере в двух конформационно различных вариациях. В то же время, компактная структура молекулы этравирина позволяет изменять положение и ориентацию внутри кармана. Все это способствует тому, что развитие резистентности ВИЧ к этравирину значительно ниже по сравнению с ННИОТ первого поколения [32].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Этравирин проявлял активность в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека, со значениями средней эффективной концентрации (EC50) от 0,87 до 5,46 нмоль (от 0,4 до 2,4 нг/мл) [1, 31–33].

Противовирусная активность этравирина была исследована в культуре клеток в отношении широкого круга возбудителей ВИЧ-1 группы М (подтипы A, B, C, D, E, F, G) со значениями EC50 от 0,29 до 1,65 нмоль, а против первичных изолятов ВИЧ-1 группы О – со значениями EC50 от 11,5 до 21,7 нмоль. При этом данные значения EC50 были значительно ниже диапазона 50% цитотоксической концентрации (CC50), которая составила от 15 до более 100 мкмоль [1, 32]. *In vitro* противовирусная активность этравирина в отношении ВИЧ-1 характеризуется ограниченной цитотоксичностью [34].

Этравирин высоко активен против штаммов LAI, SF2, Ba-L ВИЧ-1 дикого типа, со значениями EC50 от 1,4 до 4,8 нмоль. Этравирин также проявлял противовирусную активность в отношении ВИЧ-2, EC50 составила 3,5 мкмоль [34].

Значение ЕС50 этравирина в отношении ВИЧ-1 увеличивалось в среднем в 5,8 раза в присутствии сыворотки крови человека [1, 32].

Определение устойчивых к этравирину штаммов, возникших в результате мутации ВИЧ-1 дикого типа различного происхождения и подтипов, так же, как и резистентных к ВИЧ-1 ННИОТ, проводили с вирусным инокулятом высокого и низкого титра. При высоком титре вирусного инокулята появление устойчивых к ВИЧ-1 дикого типа штаммов замедлялось или предотвращалось при концентрациях 40 нмоль или 200 нмоль, соответственно. Независимо от дизайна эксперимента и исходного штамма ВИЧ-1, развитие устойчивости к этравирину как правило возникало при наличии множественных мутаций в RT, из которых наиболее частыми являлись: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C и M230I [1, 32].

**Резистентность *in vitro***

Потенциал развития резистентности ВИЧ к этравирину значительно ниже, по сравнению с ННИОТ первого поколения. Результаты исследований *in vitro* показали, что этравирин обладает высоким генетическим барьером для развития устойчивости ВИЧ [34, 35].

Этравирин продемонстрировал противовирусную активность против 55 из 65 штаммов ВИЧ-1 с одиночными аминокислотными заменами в RT, которые связаны с устойчивостью к ННИОТ, включая мутацию K103N. Аминокислотные замены, приводящие к наивысшей устойчивости к этравирину в культуре клеток – Y181I (13-кратное изменение значения EC50) и Y181V (17-кратное изменение значения EC50). Противовирусная активность этравирина в культуре клеток против 24 штаммов ВИЧ-1 с множественными мутациями, связанными с устойчивостью к НИОТ и / или ИП, сравнима с таковой, наблюдаемой в отношении ВИЧ-1 дикого типа [1, 32].

Первоначально активность этравирина против резистентных к ННИОТ штаммам ВИЧ-1 исследовалась на панели вирусов, сконструированных с помощью сайт-направленного мутагенеза для того, чтобы провести выбор одиночных или двойных RT аминокислотных замен, которые, как известно, связаны с устойчивостью к ННИОТ. По сравнению с невирапином (NVP), делавирдином (DLV) и эфавирензом (EFV), этравирин показал гораздо более высокую активность в отношении данной панели мутантных вирусов, по сравнению с другими ННИОТ, EC50 составила менее 5 нмоль. Значения EC50 этравирина более 10 нмоль и кратность устойчивости более 10 наблюдалась только в отношении трех вирусов: L100I+K103N, Y181I и F227C. Встречаемость данных вирусов в клинической популяции очень низка. Анализ базы данных, содержащей 74000 клинических изолятов показал, что распространенность Y181I составляет 0,51%, F227C – около 0 (всего 17 изолятов), комбинация L100I и K103N – 3% [34].

Дальнейшее *in vitro* исследование противовирусной активности этравирина в отношении вирусных популяций, присутствующих у пациентов, проводилось с использованием клинических образцов. Из 2157 образцов 1081 (50,1%) показали более чем 10-кратное изменение EC50 по сравнению с ВИЧ дикого типа, как минимум, для одного ННИОТ. В этих 1081 образцах 98%, 88% и 81% вирусов были устойчивы к невирапину (NVP), делавирдину (DLV) и эфавирензу (EFV), соответственно, тогда как только 20% – к этравирину (ETR). Этравирин подавлял 98% вирусов из всех образцов и 97% ННИОТ устойчивых штаммов, со значениями ЕС50 менее 100 нмоль. Для EFV (эфавиренза) данные проценты составили 77% и 54%, соответственно. Кроме того, этравирин подавлял 77% ННИОТ-устойчивых штаммов с ЕС50 менее 10 нмоль, тогда как эфавирензу – только 23% [34].

**Перекрестная резистентность *in vitro***

Единичными аминокислотными заменами, связанными с более чем 3-кратным снижением чувствительности к этравирину, являлись K101A, K101P, K101Q, E138G, E138Q, Y181C, Y181I, Y181T, Y181V и M230L, и из них наибольшее снижение возникало при мутации Y181I (13-кратное изменение значений EC50) и Y181V (17-кратное изменение значения EC50). Мутантные штаммы, содержащие одну замену, связанную с устойчивостью к ННИОТ (K101P, K101Q, E138Q или M230L), обладали перекрестной устойчивостью между этравирином и эфавирензом. Большинство 39 из 61 (64%) мутантных вирусов ННИОТ с 2 или 3 заменами аминокислот, связанными с устойчивостью к ННИОТ, имели сниженную чувствительность к этравирину (кратность изменения более 3). Наивысшие уровни устойчивости к этравирину наблюдались для ВИЧ-1, содержащего комбинацию замен V179F + Y181C (181-кратное изменение), V179 + Y181I (123-кратное изменение) или V179F + Y181C + F227C (888-кратное изменение). Этравирин сохранял значение ЕС50 менее 10 нмоль в отношении 83% из 6171 клинических изолятов, устойчивых к, делавирдину (DLV), эфавирензу (EFV) и/или невирапину (NVP). В связи с этим, лечение пациентов делавирдином (DLV), эфавирензом (EFV), невирапином (NVP) после вирусологической неудачи схемы, содержащей этравирин (ETR), не рекомендуется [1, 32].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Доклинические исследования противовирусной активности этравирина в отношении ВИЧ *in vivo* на лабораторных животных не проводились. Исследования этравирина *in vivo* были выполнены непосредственно при проведении клинических исследований, чему предшествовала всесторонняя оценка фармакологической и токсикологической безопасности этравирина на животных [1, 32, 36, 37].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Согласно данным микробиологических исследований, этравирин не проявлял противовирусную активность в отношении вируса гепатита B, вируса гепатита C, вируса простого герпеса 1 типа, вируса простого герпеса 2 типа, вируса, вызывающего диарею крупного рогатого скота, коронавируса человека, вируса гриппа, вируса саркомы мышей Молоуни, вируса лихорадки Синдбис, вируса коровьей оспы, вируса везикулярного стоматита и вируса желтой лихорадки [32].

При исследовании противомалярийной активности *in vitro* этравирин показал активность в отношении штаммов W2 и 3D7 *Plasmodium falciparum*, однако, IC50 составили 3,1 и 3,4 мкмоль, соответственно, что значительно превышает концентрации, создаваемые в плазме крови при применении стандартных клинических доз этравирина [38].

Также было изучено ингибирующее влияние этравирина в отношении печеночной стадии развития *Plasmodium berghei*, паразита, вызывающего малярию у грызунов. Показано, что *in vitro* и *in vivo* этровирин ингибировал развитие паразита за счет снижения его способности развиваться внутри клеток печени, IC50 в среднем составила 4,4 мкмоль [39].

Исследование, проведенное с использованием молекулярного докинга, позволило смоделировать ингибирующее влияние некоторых АРВП против основной протеазы и РНК-зависимой РНК полимеразы (RdRp) вируса SARS-CoV-2 (новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19).

Так же, как и ряд других препаратов, этравирин показал высокую аффинность к рецептору Mpro и к RdRp, хорошую биодоступность и возможное лекарственное действие против SARS-CoV-2 [40].

В связи с тем, что вирус Зика продуцирует неструктурные регуляторные белки, включая NS5, который играет ключевую роль в транскрипции и репликации вируса и обладает RdRp активностью, препараты, ингибирующие ферментативную активность NS5, способны подавлять вирус. Исследования с применением молекулярного докинга подтвердили, что ННИОТ, включая этравирин, предположительно, способны оказывать ингибирующее действие на NS5 и подавлять вирус Зика [41].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Исследования фармакологической безопасности на животных показали, что этравирин не оказывал значимого воздействия на калиевые каналы сердца и на параметры потенциала действия сердечной мышцы. Не было обнаружено какого-либо значимого влияния этравирин на нервную систему, за исключением незначительного ингибирования никотинергических рецепторов гладкой мускулатуры, а также незначительного связывания с глициновыми рецепторами. Показано токсическое действие этравирин на печень [1, 36].

**Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Сердечно-сосудистую безопасность этравирина оценивали *in vitro* и *in vivo*, все проведенные исследования показали отсутствие значимого влияния на электрофизиологию сердца и параметры кардиогемодинамики [36].

В исследовании *in vitro* в изолированных сосочковых мышцах сердца морской свинки этравирин в концентрациях 10-8 моль, 10-7 моль, 3×10-7 моль и 10-6 моль не оказывал влияния на электрофизиологические параметры, такие как продолжительность потенциала действия, амплитуда потенциала действия, мембранный потенциал покоя, скорость распространения потенциала действия и силу сокращения [36].

При исследовании влияния этравирина на клетки линии *EA.hy926* в концентрациях 3, 10 и 30 мкмоль в присутствии и без ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) PJ34 было показано, что при непосредственном влиянии на клеточную линию этравирин при возрастающих концентрациях не увеличивал апоптоз и некротическую гибель клеток, эти явления наблюдались только после воздействия красителем йодидом пропидия в сочетании с *Hoechst* (HPI) [42]. Изучение влияния на эндотелиальную функцию изолированной аорты крысы показало, что этравирин приводил к дисфункции эндотелиальных клеток, включая потерю продукции NO и увеличение высвобождения воспалительных цитокинов. Однако, по сравнению с ННИОТ первого поколения, повреждающее действие этравирина на эндотелий проявлялось в меньшей степени, это дает возможность предположить более безопасный профиль препарата в отношении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [42].

*In vivo* у собак породы бигль этравирин в полиэтиленгликоле (ПЭГ) 400 не оказывал значимого влияния на электрокардиограмму (ЭКГ) и параметры кардиогемодинамики после однократного перорального введения через желудочный зонд в дозах 10 и 40 мг/кг. Средние уровни этравирина в плазме крови при введении 10 мг/кг составили 0,05, 0,19 и 0,23 мкг/мл, а при введении 40 мг/кг – 0,16, 0,30 и 0,23 мкг/мл через 30, 60 и 240 минут после введения, соответственно. Так как высушенный распылением этравирин имел более высокую биодоступность и системное воздействие, было проведено дополнительное исследование сердечно-сосудистой безопасности этравирина *in vivo* на собаках породы бигль. В данном исследовании высушенный распылением этравирин в виде водной суспензии после однократного введения через желудочный зонд в дозах 100 и 200 мг/кг не оказывал значимого воздействия на ЭКГ и кардиогемодинамические параметры.

Введение в дозе 400 мг/кг (по 200 мг кг два раза в сутки с интервалом 1 час) приводило к незначительному обратимому увеличению частоты сердечных сокращений и повышению артериального давления через 1 час после введения второй дозы. Средние значения максимальной плазменной концентрации (Cmax) этравирина составили 4,9, 4,8 и 3,3 мкг/мл, а соответствующие значения площади под кривой «концентрация – время» (AUC0-24) – 76, 75 и 50 мкг·ч/мл для доз 100, 200 и 400 мг/кг (200 мг/кг два раза в сутки), соответственно. Кроме того, во время токсикологических исследований у собак при многократном пероральном применении этравирина и этравирина гидробромида продолжительностью до 12 месяцев при дозах до 240 мг/кг/сутки и AUC0-24 до 40 мкг·ч/мл, не наблюдалось связанного с этравирином изменения частоты сердечных сокращений или влияния на ЭКГ. Также не обнаружено воздействия этравирина на сердечно-сосудистую систему в 6 месячном исследовании у собак при многократном пероральном введении высушенного распылением этравирина в дозах до 500 мг/кг/сутки и AUC0-24 до 62 мкг\*ч/мл [42].

**Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**

*In vivo* эффекты этравирина на внешнее поведение, рефлексы и другие функции организма были изучены на крысах. При пероральном введении в дозе 80 мг/кг этравирин в ПЭГ400 не оказывал влияния на внешнее поведение, открытие века, диаметр зрачка, температуру тела, рефлекс ушной раковины, корнеальный рефлекс, реакцию отдергивания хвоста при его погружении в горячую воду, мышечный тонус, пентилентетразол-индуцированные судороги, частоту дыхания, покраснение ушной раковины или смертность. При исследовании моторной активности при средней эффективной дозе (ED50) более 80 мг/кг перорально этравирин не влиял на двигательную активность. Кроме того, этравирин не оказывал влияния на метогекситал индуцированный наркоз (ED50 более 80 мг/кг) [42].

Было показано, что этравирин предотвращал диарею, вызванную применением касторового масла, и подавлял вызванные никотином сокращения гладкой мускулатуры при 10-5, 10-6 моль, хотя при 10-7 моль такой активности уже не наблюдалось. Сокращения, вызванные стимуляцией электрическим полем, не подавлялись при концентрации до 10-5 моль, поэтому был сделан вывод, что этравирин оказывает ингибирующее действие на никотинергические рецепторы нервов гладкой мускулатуры в микромолярных концентрациях ) [42].

Дополнительно оценивали нейроповеденческие эффекты высушенного распылением этравирина в виде водной суспензии у крыс в модифицированном тесте Ирвина в дозах до 500 мг/кг. Только в самой высокой дозе наблюдалась незначительная задержка установочного рефлекса у 3 из 5 животных, хотя поведенческие и вегетативные функции оставались в норме, также не было клинических проявлений отсроченной нейротоксичности. Средние значения Cmax составляли 1,0, 1,2 и 1,7 мкг/мл, а соответствующие значения AUC0-∞ – 4,7 , 7,4 и 10 мкг·ч/мл у крыс, получавших дозу 200, 350 и 500 мг/кг, соответственно [42].

При оценке цереброваскулярных эффектов *in vitro* и *in vivo* в рамках комплексного исследования АРВП было показано, что при физиологически значимых концентрациях этравирин не оказывал влияния на целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), не приводил к увеличению его проницаемости и не влиял на целостность эндотелия, что дает возможность предположить отсутствие эндотелиальной токсичности этравирина [43].

**Влияние на дыхательную систему**

При исследовании влияния на дыхательную систему *in vivo* у крыс этравирин вводили перорально в дозе 80 мг/кг, при этом не было обнаружено какого-либо воздействия на дыхание. В данном исследовании токсико-кинетические параметры не измерялись. Также при пероральном введении этравирин собакам в дозах до 400 мг/кг (по 200 мг/кг два раза в сутки с интервалом в 1 час) не происходило изменение частоты дыхания и насыщения артериальной крови кислородом. [42].

**Влияние на печень**

В исследованиях на мышах, крысах и собаках было показано, что печень – это основной орган, в отношении которого проявляется токсическое действие этравирина. Профиль гепатотоксичности у грызунов включал увеличение веса печени (гепатоцеллюлярная гипертрофия), вакуолизацию, некроз и/или повышение уровня ферментов печени. Гепатотоксичность у грызунов увеличивалась с увеличением дозы, при этом увеличение веса органа и ферментов печени у мышей было более выражено и повышалось в 2,4 и в 9 раз, соответственно. У крыс данные эффекты проявлялись в меньшей степени, увеличение веса печени составляло до 20%. Данные гепатотоксические эффекты у грызунов не сопровождались значительным повышением билирубина. У собак повышение уровня ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза носило обратимый характер и сопровождалось повышением билирубина и застоем желчи в желчном пузыре. Гистологические исследования показали возникновение микрогранулем в печени [42].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

**Взаимодействие с другими антиретровирусными препаратами (АРВП)**

В *in vitro* исследованиях не наблюдалось антагонизма между этравирином и другими АРВП. Противовирусная активность этравирина усиливалась при совместном применении с ИП: ампренавиром, атазанавиром, дарунавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, типранавиром и саквинавиром; НИОТ: зальцитабином, диданозином, ставудином, абакавиром и тенофовиром; ННИОТ: делавирдином, эфавирензом , невирапином, ИС: энфувиртидом; ИИ: ралтегравиром и антагонистом рецепторов CCR5 маравироком [1, 32].

В сочетании с НИОТ эмтрицитабином, ламивудином и зидовудином *in vitro* этравирин проявлял дополнительную синергическую противовирусную активность [1, 32].

**Взаимодействие с варфарином**

Влияние этравирина на фармакодинамику варфарина у крыс оценивали в *in vivo* исследовании, где самцы крыс породы *Sprague-Dawley* были разделены на две группы и подвергнуты канюлированию яремной вены. Контрольная группа, состоящая из 10 животных, получала варфарин внутривенно в дозе 1 мг/кг, а в исследуемой группе, состоящей из 13 животных, варфарин вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг с последующим введением этравирина в дозе 25 мг/кг внутривенно. Мониторинг антикоагулянтной активности осуществляли путем измерения МНО и витамин К-зависимых факторам свертывания крови (II, VII и X). При сравнении значений МНО между двумя группами, среднее значение МНО в группе, получавшей варфарин и этравирин, было выше по сравнению с контрольной группой. Через 6 дней после введения препаратов МНО в контрольной группе составляло 4,9, а в группе, получавшей варфарин и этравирина – 6,5. Таким образом, в исследовании на крысах показано, что этравирин усиливает антикоагулянтную активность варфарина, что может иметь клиническое значение [44].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклинические исследования фармакокинетики этравирина были проведены на мышах, крысах и собаках при пероральном пути введения. Концентрации этравирина в плазме крови определялись с использованием валидированной методики жидкостной хроматографии с масс спектрометрией (ЖХ-МС), нижний предел обнаружения 5 нг/мл [1, 32].

**3.2.1. Всасывание**

Исследование абсорбции этравирина проводилось на мышах, крысах и собаках после однократного и многократного перорального введения как в рамках фармакокинетического исследования, так и для токсикокинетической оценки при проведении токсикологических исследований. У всех видов животных при пероральном введении всасывание этравирина было ограничено из-за плохой растворимости и кишечной проницаемости. У крыс доля абсорбированной дозы этравирина составила менее 11%, у собак – 8-12% для этравирина гидробромида и 33-34% для высушенного распылением этравирина. Первоначально доклинические исследования были выполнены с этравирином в ПЭГ400. Затем были исследованы этравирин гидробромид в ПЭГ400 и высушенный распылением этравирина в виде суспензии в воде, которые показали более высокое всасывание по сравнению с этравирином. У мышей и крыс всасывание этравирина гидробромида по сравнению с этравирином было выше в 6,3 и 1,6 раз, соответственно. Однако не было существенной разницы между двумя формами у собак. Дальнейшие эксперименты на крысах и собаках показали, что при однократном введении высушенного распылением этравирина, его всасывание было выше в 4 и 5 раз, соответственно, по сравнению с этравирина гидробромидом. Однако эта разница между двумя формами была менее выраженной при многократном введении из-за ферментативной аутоиндукции [32].

После перорального введения через желудочный зонд Cmax в плазме крови достигались в течение 4 часов у всех видов животных, выведение из плазмы было быстрым, с конечным периодом полувыведения (T1/2) около 5, 6 и 15 часов у мышей, крыс и собак, соответственно. У мышей и собак не было фармакокинетичеких различий, связанных с полом, в то время как у самок крыс, по сравнению с самцами, системное воздействие было выше [32].

Другое фармакокинетическое исследование на крысах показало, что при пероральном введении этравирина при помощи желудочного зонда в дозе 200 мг/кг AUC0-24, Cmax и T1/2 составили 223,9±38,2 нг·ч/мл, 28,0±12,0 нг/мл и 5,78 ± 2,8 ч, соответственно. Данное исследование подтверждает данные о низкой биодоступности этравирина при пероральном введении [45].

**3.2.2. Распределение**

В исследовании *in vivo* у крыс после однократного перорального введения 14C-этравирин быстро распределялся в тканях, пиковые уровни наблюдались в течение 3 часов. Самые высокие концентрации радиоактивного меченого этраверина и его метаболитов были обнаружены в ЖКТ, печени и надпочечниках, а самые низкие – в крови, плазме, мозге, легких и костях. Не было признаков чрезмерного накопления этраверина в тканях, устранение радиоактивности происходило у крыс полностью в течение 96 часов после перорального введения [1, 32].

При исследовании у беременных крыс наблюдалось распределение радиоактивного меченого этраверина и его метаболитов в плаценте, влагалище, матке, молочных железах и тканях плода. Общие уровни радиоактивности в плаценте и тканях плода примерно вдвое превышали уровни, наблюдаемые в крови самки [32].

*In vitro* с помощью равновесного диализа у здоровых особей крыс и собак было изучено связывание этраверина с протеинами плазмы крови. Установлено, что связывание этраверина с белками очень высокое для всех исследованных видов: 99,93% у собак, 99,88% у самцов крыс и 99,86% у самок крыс при концентрации 1000 нг/мл. Несвязанная фракция колебалась от 0,07% у собак до 0,14% у самок крыс. Этраверин связывался преимущественно с альбумином и α1-кислым гликопротеином [1, 46]. Взаимосвязь между степенью связывания этраверина с белками плазмы крови и *in vivo* противовирусной активностью отсутствовала [35].

**3.2.3. Метаболизм**

В экспериментах *in vitro* с микросомами печени человека было показано, что этраверин в основном подвергается окислительному метаболизму под действием печеночных изоферментов цитохрома P450 (CYP450), а именно CYP3A и CYP2C (CYP2C9 и CYP2C19). Основные метаболиты, образованные метилгидроксилированием диметилбензонитрила, в клеточной культуре были как минимум на 90% менее активными против ВИЧ дикого типа по сравнению с этраверином [47, 48].

При инкубации этраверина *in vitro* с субклеточными фракциями печени и гепатоцитами было показано, что метаболизм этраверина в субклеточных фракциях печени был медленным у крыс и очень медленным у собак и человека, в то время как в гепатоцитах крыс и собак наблюдался относительно более быстрый метаболизм, по сравнению с гепатоцитами человека. У крыс, собак и человека общим метаболическим путем было окисление по пиримидинильной функциональной группе с образованием метаболита М1. М1 дополнительно подвергался глюкуронированию в гепатоцитах крысы и собаки с образованием М5. У всех видов наблюдалось окисление метила по диметилбензонитрильной группе (образование М2). В гепатоцитах крысы и собаки М2 подвергался глюкуронированию (образование М6). М2 дополнительно окислялся у крыс и человека (образование М3 и М7). У собак были обнаружены следы конъюгатов глутатиона, а также окисленного и глюкуронидированного метаболита M4. Главными метаболитами этраверина у всех видов являлись M1, M2, M3, M6 и M7, при этом в печени человека наблюдалось присутствие только четырех метаболитов: M1, M2, M3 и M7. Таким образом, для метаболизма этраверина у человека характерно отсутствие фазы II [36, 37].

Основными формами CYP450, участвующими в метаболизме этраверина у человека, являются: CYP3A4, который принимает участие в образовании метаболитов M1 и M2, CYP2C9 – М2, CYP2C18 – M3 и CYP2C19 – М7. Также в метаболизме этраверина участвует CYP1A1 при образовании М2 [36, 37].

**3.2.4. Выведение**

Выведение этраверина изучалось *in vivo* после однократного перорального введения 14C- этраверина у мышей (в дозе 200 мг/кг), крыс (в дозе 70 мг/кг) и собак (в дозе 20 мг/кг). У животных всех видов этраверин выводился преимущественно с фекалиями, при этом через 24 часа после перорального введения дозы у мышей выводилось от 78% до 87% этраверина, у крыс – от 84% до 93% и у собак – 90%. Большая часть вещества выводилась в неизменном виде. Экскреция этраверина почками и с желчью была ограничена (от 0,1% до 0,6%) у всех видов животных [1, 36].

**3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

В исследовании *in vitro* с использованием культуры клеток печени было показано, что ритонавир и индинавир значительно ингибировали образование метаболитов M1 и M2 этраверина. IC50 ритонавира при образовании метаболитов M1 и M2 составила 0,06 мкг/мл и 3,67 мкг/мл, соответственно. IC50 индинавира составила 0,45 мкг/мл для M1 и 4,68 мкг/мл для M2. На основании этих данных можно ожидать значительное влияние ритонавира и индинавира на метаболизм этраверина [1, 32].

В другом *in vitro* исследовании с использованием культуры клеток печени было показано, что зидовудин, ламивудин, ставудин, невирапин, диданозин, ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир, ампренавир, делавирдин, эфавиренз и абакавир ингибировали CYP450 опосредованный метаболизм этраверина. При концентрациях, равных средним уровням в плазме *in vivo*, метаболизм этраверина лишь незначительно (<26%) ингибировался саквинавиром, эфавирензом и абакавиром, в то время как индинавиром, нелфинавиром и ампренавиром – от 48% до 72%, и почти полностью ингибировался ритонавиром и делавирдином [1, 32].

Так как в экспериментах *in vitro* показано, что этраверин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19, одновременное его применение с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием CYP2C9 или CYP2C19, может повышать их концентрацию в плазме крови [32].

При исследовании влияния этраверина на фармакокинетику варфарина установлено, что этраверин в 3 раза увеличивал клиренс и объем распределения S-варфарина, но не оказывал влияния на R-варфарин. Также этраверин снижал общую AUC варфарина, но не влиял на его T1/2, действие варфарина на МНО значительно увеличивалось в присутствии этраверина [1, 32].

Влияние этраверина на трансплацентарную фармакокинетику тенофовира и абакавира было исследовано *in situ* с использованием плаценты крысы с двойной перфузией. Установлено, что этраверин влияет на прохождение тенофовира через плаценту посредством подавления переносчика ABCG2, блокируя активный транспорт тенофовира. Этраверин не оказывал влияния на транспорт абакавира. Эти результаты следует учитывать при введении этраверина в схему АРТ, содержащую тенофовир, во время беременности [1, 32].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования проводились на мышах и крысах. В исследованиях на мышах высушенный распылением этраверин в ПЭГ400 вводили однократно перорально в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а также подкожно в дозах до 320 мг/кг. Контроль за состоянием животных после введения препарата (изменение массы тела, выживаемость, клинические симптомы) проводился в течение 15 дней. Не было зафиксировано летальных исходов, отсутствовали какие-либо токсикологические эффекты. Незначительное снижение массы тела на 3 день наблюдения было обнаружено у двух самок, получавших этраверин перорально в дозе 1000 мг/кг [1, 32, 49].

При однократном пероральном введении крысам высушенного распылением этраверин в ПЭГ400 в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а также подкожно в дозах до 320 мг/кг, не наблюдалось токсикологических эффектов, за исключением единичного случая раздражения в месте введения у самки при подкожно применении самой высокой дозы 320 мг/кг. Контроль за состоянием животных после введения препарата (изменение массы тела, выживаемость, клинические симптомы) проводился в течение 15 дней [1, 32, 49].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Всего было проведено порядка 15 исследований токсичности этраверина при многократном введении на мышах, крысах, кроликах и собаках, продолжительностью от 5 дней до 12 месяцев [36]. Самое длительное исследование токсичности этраверина при многократном введении на мышах проводилось в течение 3 месяцев, на крысах – в течение 6 месяцев, на собаках – в течение 12 месяцев [36, 49]. Кроме того, было проведено одно исследование токсичности этраверина при многократном введении на кроликах, в течение 5 дней как предварительное оценочное для дальнейшего изучения репродуктивной токсичности [49].

При исследовании этраверина гидробромида в ПЭГ400 у мышей *CD-1* при многократном введении в течение 2 недель в дозах до 1200 мг/кг/сутки и в течении 3 месяцев в дозах до 800 мг/кг/сутки не было зафиксировано летальных случаев, связанных с применением этраверина гидробромида. В исследованиях на мышах основным органом, в отношении которого проявлялось токсикологическое действие этраверина, была печень, наблюдалось дозозависимое увеличение трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), триглицеридов и холестерина, в ходе гистопатологических исследований – гепатоцеллюлярная гипертрофия и некроз печени. NOAEL установить не удалось, так как уже при низких дозах 10 мг/кг/сутки было обнаружено токсическое влияние на печень (изменение параметров сыворотки крови, гистопатологические изменения печени). Системные экспозиции (AUC0-24) при максимальной дозе 800 мг/кг/сутки в 3-месячном исследовании составили 7,8 и 10 мкг\*ч/мл у самцов и самок, соответственно. В 3-месячном исследовании высушенного распылением этраверина при добавлении в пищу мышам случаи гибели животных наблюдались в дозах 450 мг/кг/сутки и выше и были связаны с нарушением свертываемости крови, последующей кардиомиопатией, гемотораксом и кровотечением. Токсическое влияние на сердце и кровоизлияния наблюдались только у самцов и только при введении с пищей, при пероральном введении через желудочный зонд у самцов подобных эффектов не было. У самок не обнаружено какого-либо влияния на сердце с летальными исходами, хотя системное воздействие было сопоставимым для обоих полов. Также в данном исследовании отмечалось токсическое влияние на печень, как и при пероральном введении с помощью желудочного зонда. NOAEL в данном исследовании не определялась в связи с геморрагической кардиомиопатией и отрицательным влиянием на печень. Наивысшие системные экспозиции (AUC0-24) при введении этраверина мышам c пищей составили 10 и 8,1 мкг·ч/мл у самцов и самок, соответственно [36, 37].

При исследовании этраверина в ПЭГ400 у крыс *Wistar* при многократном введении в течение 2 недель вводимые дозы составили до 320 мг/кг/сутки. Этраверина гидробромид в ПЭГ400 при исследовании в течение 6 месяцев водили в дозе 600 мг/кг/сутки. Не было зафиксировано случаев гибели животных, связанных с применением этраверина. Все клинические показатели, а также масса тела и потребление пищи были в норме, офтальмоскопия не показала каких-либо отклонений. Гистопатологические изменения печени (гипертрофия) наблюдались во всех исследованиях на крысах продолжительностью 3 месяца и более, при этом не были повышены печеночные трансаминазы. Также токсичность этраверина у крыс наблюдалась в отношении щитовидной железы (увеличение массы органа). Такие изменения являлись специфическими для грызунов и соответствовали способности этраверина индуцировать ферменты печени, и, вероятно, отражали адаптивную реакцию на индукцию ферментов печени и повышение выделения гормонов щитовидной железы. Максимальная доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта (NOAEL) в 6 месячном исследовании этраверина гидробромида составила 70 мг/кг/сутки, при этом системные экспозиции (AUC0-last) составили 0,21 и 0,66 мкг\*ч/мл у самцов и самок, соответственно. В 3-месячном исследовании этраверин при добавлении в пищу при самой низкой дозе 330 мг/кг/сутки NOAEL установить не удалось из-за токсикологического влияния на печень. Несмотря на то, что в исследованиях у крыс при добавлении этраверина в пищу наблюдалось повышение времени свертывания крови, кровотечений или изменений в сердце зафиксировано не было. Системные экспозиции (AUC0-24) в дозе 330 мг/кг/сутки составили 1,2 и 3,0 мкг·ч/мл у самцов и самок, соответственно. Системные экспозиции при внутритжедудочном введении этраверина с пищей в диапазоне доз до 990 мг/кг/сутки и при введении этраверина гидробромида при помощи желудочного зонда в диапазоне доз до 600 мг/кг/сутки были аналогичными – 2,1-6,7 мкг\*ч/мл и 2,3-6,7 мкг\*ч/мл, соответственно [36, 37].

У собак исследование токсичности этраверина проводилось в 3 фазы с применением высушенного распылением этраверина в виде водной суспензии перорально при помощи желудочного зонда. Первая фаза исследования заключалась в последовательном увеличении дозы до 160 мг/кг/сутки. Вторая фаза продолжалась 5 дней, в течение которых собакам ежедневно вводили этраверин в дозе 120 мг/кг/сутки. Во время третьей фазы доза этраверина составила 350 мг/кг/сутки в течение 5 дней. В данном исследовании не наблюдалось каких-либо токсикологических эффектов [1, 32, 49].

При исследовании этраверина в ПЭГ400 у собак породы бигль при многократном пероральном введении через желудочный зонд в течение 2 недель и 1 месяца дозы составили до 160 мг/кг/сутки. При исследовании этраверина гидробромида в ПЭГ400 в течение 12 месяцев – до 240 мг/кг/сутки. При данном диапазоне доз этраверин хорошо переносился и какого-либо токсикологического влияния на органы не наблюдалось. NOAEL в 12-месячном исследовании составила 240 мг/кг/сутки, при системной экспозиции (AUC0-24) 36 и 23 мкг·ч/мл у самцов и самок, соответственно. Дополнительные исследования водной суспензии высушенного распылением этраверина при многократном введении собакам в течение 1 и 6 месяцев проводились с дозами до 500 мг/кг/сутки, разделенными на равные части и вводимыми через 5 часов. Токсическое влияние в данных исследованиях проявлялось в виде рвоты, частота и степень тяжести которой являлись дозозависимыми. При самой высокой дозе 500 мг/кг/сутки у собак снижалась масса тела и потребление пищи. У самцов при самой высокой дозе повышался общий билирубин, ЩФ и АЛТ. При дозе 160 мг/кг/сутки и выше наблюдались изменения печени (микрогранулемы), тогда как изменения в желчном пузыре (застой желчи) наблюдались только при дозе 500 мг/кг/сутки. Вероятно, в 6-месячном исследовании при многократном введении высушенного распылением этраверина в виде водной суспензии в дозе 500 мг/кг/сутки возникновение токсических эффектов связано с более высокой системной экспозицией (AUC0 24) 62 мкг·ч/мл у самцов и самок собак [36, 37].

### 3.3.3. Генотоксичность

Оценка мутагенного потенциала этраверина проводилась с использованием стандартной батареи тестов на генотоксичность с метаболической активацией и без нее. Все проведенные исследования: тест обратной мутации бактерий (теста Эймса), анализ хромосомных аберраций в метафазе *in vitro* в лимфоцитах человека и *in vivo* тест хромосомных аберраций по учету микроядер в клетках костного мозга мышей показали отсутствие генотоксичности этраверина [1, 49].

Тест Эймса проводился в двух независимых экспериментах индукции обратных мутаций с использованием *Salmonella typhimurium* (штаммы TA1535, TA1537, TA102, TA98 и TA100) и *Escherichia coli* (штамм WP2uvrA). Максимальная исследуемая концентрация этраверина была ограничена растворимостью вещества, условия испытаний включали как прямой анализ на чашке, так и анализ с метаболической активацией, в присутствии S9-фракции печени крыс, индуцированной Aroclor-1254. Максимальная исследуемая концентрация вещества составила 333 мкг на чашку. В данном исследовании не наблюдалось мутагенной активности в отношении ни одного из тестируемых штаммов вплоть до максимальной концентрации этраверина [37].

В *in vitro* анализе хромосомных аберраций в лимфоцитах человека митоген стимулированные лимфоциты подвергали воздействию этраверина в диапазоне до самых высоких концентраций, допускаемых растворимостью соединения, 100 мкг/мл. Тест проводился с метаболической активацией и без нее (фракция S9 печени крысы, индуцированная Aroclor 1254). Увеличения количества хромосомных повреждений в клетках, подвергшихся воздействию этраверина, вплоть до 100 мкг/мл (предел растворимости) в первом эксперименте (3 часа воздействия и 24 часа фиксации с и без фракции S9 печени) зафиксировано не было. На основании того, что в первом эксперименте снижался митотический индекс, был проведен второй эксперимент, где исследовали концентрации этраверина до 10 мкг/мл (24-часовая или 48-часовая экспозиция при 24 часовой или 48-часовой фиксации, в отсутствии S9) или до 56 мкг/мл при 3 часовой экспозиции и времени фиксации 48 ч в присутствии S9. Во втором эксперименте кластогенная активность этраверина не наблюдалась [37].

В *in vivo* цитогенетическом исследовании костного мозга мышей (микроядерный тест) для обнаружения хромосомных аберраций этраверина вводили самцам перорально при помощи желудочного зонда в диапазоне доз до 2000 мг/кг. Не было зафиксировано снижения соотношения полихроматических и нормохроматических эритроцитов, что отражает отсутствие токсических эффектов этраверина на эритропоэз. Количество микроядерных полихроматических эритроцитов в костном мозге животных, получавших этраверин, не увеличивалось [37].

В целом, данная батарея тестов *in vitro* и *in vivo* позволила установить, что этравирин не проявляет мутагенных или кластогенных свойств, так как отсутствовали доказательства мутагенности, в пределах растворимости вещества, доказательства кластогенного потенциала при концентрации до 10 мкг/мл. В цитогенетическом исследовании не наблюдалось увеличения количества микроядерных клеток. Результаты исследований генотоксичности представлены в таблицах 3-1 и 3-2 [37].

**Таблица 3-1.** Исследования генотоксичности этравирина *in vitro*.

| **Анализ** | **Индикатор** | **Дозы** | **Результат** | **Соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактериальный тест Эймса (S9mix +/-) | *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 | 0 (носитель), 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 мкг/чашка Петри | Отрицательный | Да |
| *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 Escherichia coli WP2uvrA | 0 (носитель), 3, 10, 33, 100, мкг/чашка Петри | Отрицательный | Да |
| Анализ генных мутаций клеток лимфомы мышей | L5178Y TK+/- | До 100 мкг/мл | Отрицательный | Да |
| Анализ хромосомных аберраций (S9mix +/-) | Лимфоциты человека | До 100 мкг/мл | Отрицательный | Да |
| **Примечание:**  GLP – good laboratory practice, надлежащая лабораторная практика. | | | | |

**Таблица 3-2.** Исследования генотоксичности этравирина *in vivo*.

| **Анализ** | **Линия клеток** | **Путь введения** | **Дозы (мг/кг)** | **Результат** | **Соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Микроядерный тест | Мыши/ NMRI BR | Внутрь/через желудочный зонд (однократная доза) | 0 (носитель), 2000 (соль HBr) | Отрицательный | Да |
| **Примечание:**  GLP – good laboratory practice, надлежащая лабораторная практика. | | | | | |

### 3.3.4. Канцерогенность

Для оценки канцерогенности этраверина было проведено долгосрочное доклиническое исследование на мышах и крысах в течение 104 недель. Этраверин вводили перорально при помощи желудочного зонда. Показано, что этраверин не проявлял канцерогенных свойств у крыс или самцов мышей, однако, у самок мышей наблюдалось увеличение случаев гепатоцеллюлярных аденом и карцином. Введение этраверина не вызывало статистически значимого увеличения частоты любых других доброкачественных или злокачественных новообразований у мышей или крыс. В самых высоких вводимых дозах системная экспозиция этраверина у животных (на основании AUC) была ниже, чем таковая у людей при применении клинической терапевтической дозы (200 мг дважды в сутки), соотношение AUC животных и человека составляло 0,6 (мыши) и 0,2 - 0,7 (крысы) [1, 49, 50].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности этраверина проводились на крысах и кроликах. В данных исследованиях дозы этраверина, эквивалентные клинически рекомендованным дозам для человека, не оказывали значимого влияния на репродуктивную и онтогенетическую токсичность у животных [1, 36, 37, 49].

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

Исследования влияния этраверина на эмбриофетальное развитие, проводимые на беременных самках крыс, при системной экспозиции 8,3 мкг\*ч/мл показали, что этраверин не влиял на массу беременной матки, частоту наступления беременностей, число желтых тел, степень предимплантационной потери, вес плода, соотношение полов и органогенез [36, 37]. При пероральном введении беременным крысам этраверина в ПЭГ400, в дозе 1000 мг/кг/день не наблюдалось токсичности для материнского организма и плода. NOAEL на фетальное развитие, составила 1000 мг/кг/сутки, таким образом, этраверин не оказывал тератогенного эффекта у крыс [1, 37, 49].

В одном из исследований у кроликов этраверина гидробромид в α- токоферилполиэтиленгликольсукцинате (TPGS) вводили перорально беременным самкам в дозе до 750 мг/кг/сутки, при этом не было установлено тератогенного потенциала этраверина. Дополнительное исследование на кроликах с применением водной суспензии высушенного распылением этраверина перорально в дозе до 375 мг/кг/сутки показало, что этраверин проявлял токсическое действие на материнский организм, вызывая снижение набора массы тела и потребления корма (NOAEL составила 125 мг/кг, AUC 6,1 – 7,6 мкг\*ч/мл). При этом не сообщалось о тератогенных эффектах в максимально возможных и токсичных для материнского организма дозах (NOAEL 375 мг/кг, AUC 9,7 – 12,3 мкг\*ч/мл) [1, 37, 49].

При исследовании влияния этраверина на фертильность крыс уровни системной экспозиции составляли до 5 мкг\*ч/мл у самцов и до 9 мкг\*·ч/мл у самок (500 мг/кг). Было показано отсутствие значимого влияния этраверина на эстральный цикл, частоту спариваний и беременностей, количество желтых тел, имплантаций и живых эмбрионов [36, 37, 49].

В дополнительном исследовании, проведенном с целью оценки влияния на репродуктивную функцию самцов крыс, этраверин вводили перорально в дозе 40 мг/кг/сутки в течение 16 недель. Было установлено, что этраверин не влиял на общее количество сперматозоидов, их концентрацию и морфологию. Несмотря на то, что проточная цитометрия спермы самцов, получавших этраверин, показала повышенное количество сперматозоидов с денатурированной ДНК, по сравнению с контрольной группой, каких-либо значимых изменений в тканях яичек у самцов крыс, получавших этраверин, обнаружено не было [51].

#### .3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании влияния этраверина на пренатальное и постнатальное развитие крыс не было обнаружено какого-либо значимого влияния на гестацию, родоразрешение, количество детенышей в помете, их выживаемость, а также соотношение полов в потомстве. Масса тела детенышей и степень их развития была выше в группах, получавших этраверин, по сравнению с контролем. Клиническое состояние, сенсорное восприятие, рефлексы, поведенческие реакции и репродуктивность потомков первого поколения не имели каких-либо отличий по сравнению с контрольной группой. NOAEL составила 500 мг/кг, AUC – от 3,6 до 12,1 мкг\*ч/мл [36].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

С целью исследования местной переносимости этраверина и этраверина гидробромида был проведен ряд тестов. Кожно-сенсибилизирующее и кожно-раздражающее действие оценивались при помощи *in vivo* тестов, в то время как раздражающее действие на слизистые оболочки глаза и фототоксичность оценивались с применением *in vitro* моделей [1, 37, 49].

При исследовании раздражающего действия на слизистые оболочки глаза применялся *in vitro* тест непрозрачности-проницаемости роговицы крупного рогатого скота. На изолированную роговицу крупного рогатого скота наносили исследуемое вещество в виде 20% суспензии в физиологическом растворе и затем, после четырёхчасового воздействия на эпителий роговицы, оценивали изменение ее непрозрачности и проницаемости. Так как этраверин вызывал незначительное изменение непрозрачности и не увеличивал проницаемость, был классифицирован как вещество, обладающее легкой степенью раздражающего действия на слизистые оболочки глаза. При этом этраверина гидробромид вызывал очень сильное увеличение непрозрачности и незначительное увеличение проницаемости, поэтому был отнесен к веществам, обладающим высоким раздражающим действием на слизистые оболочки глаза [37].

Исследование фототоксического эффекта проводилось при помощи стандартного *in vitro* теста с использованием фибробластов мышей линии *BALB/c*, жизнеспособность клеток после воздействия исследуемого вещества определяли по поглощению красителя нейтрального красного, после предварительного воздействия ультрафиолетовых лучей спектра А (УФА) и без такового. Влияние этраверин на клетки фибробластов было изучено в концентрациях от 0,002 до 6,42 мг/л (в натрий-фосфатном буферном растворе Дульбекко (DPBS) / ДМСО). Как в присутствии, так и в отсутствии УФА, снижения поглощения нейтрального красного не наблюдалось, поэтому был сделан вывод об отсутствии фототоксического эффекта этраверина [37].

Кожно-сенсибилизирующее действие этраверина оценивалось методом изучения реакции регионарных лимфатических узлов на мышах. Клеточную пролиферацию измеряли по включению меченного радиоактивного метилтимидина в делящиеся клетки лимфатического узла. Результаты данного исследования позволили сделать вывод, что этраверин не оказывает сенсибилизирующего действия на кожу, а также не способствует развитию гиперчувствительности замедленного типа [37].

В дополнительном исследовании способность этраверина вызывать гиперчувствительность замедленного типа у морских свинок оценивали с помощью теста максимизации Магнуссона и Клигмана. По результатам данного теста этраверин был отнесен к веществам, не оказывающим кожно-сенсибилизирующее действие [37].

Кожно-раздражающее действие этраверина исследовали на новозеландских белых кроликах. Каких-либо кожных реакций, в том числе покраснения кожи или изъязвляющего действия не наблюдалось, поэтому этраверин был отнесен к веществам, не оказывающим кожно-раздражающего действия [37].

Таким образом, в экспериментах этраверина гидробромид обладал высоким раздражающим действием на слизистые оболочки глаза, а этраверин оказывал легкое раздражающее действие на слизистые оболочки глаза и не проявлял кожно-сенсибилизирующего, кожно- раздражающего или фототоксического действия [1, 37, 49].

### 3.3.7. Токсикокинетика

При оценке токсикокинетических параметров у крыс выяснено, что этраверин быстро всасывается у всех животных при различных уровнях дозы, при этом Tmax (время достижения максимальной концентрации) наступал через 0,5-2 часа после дозирования. После пика концентрация этраверина в плазме быстро снижалась с расчетным периодом полувыведения от 2,1 до 5,8 ч. Значения Cmax составили 92,5, 150 и 25 нг/мл у крыс-самцов и 1, 26, 205 и 580 нг/мл у крыс-самок при дозах 70, 200 и 600 мг кг/день, соответственно. Общая экспозиция (AUC 0-24ч) составила 574, 845 и 1535 нг ч/мл у крыс-самцов и 586 (AUC 0-8ч), 1323 (AUC 0-24ч) и 5444 нг ч/мл (AUC 0-24h) у крыс-самок при дозе 70, 200 и 600 мг кг/день, соответственно. Как Cmax-, так и AUC-значения были ниже у крыс-самцов по сравнению с крысами-самками, особенно при дозе 600 мг кг/день. При дозах 70 и 200 мг кг/день значения Cmax- и AUC- у самцов крыс составляли от 64 до 75% от значений самок. При дозе 600 мг кг/день они составляли только от 28% (AUC 0-24ч) до 43% (Cmax) от значений самок. При увеличении дозы с 70 мг кг/сут до 200 мг кг/сут значения Cmax и AUC увеличивались не дозопропорционально у самцов и самок (увеличение в 5 раз). При увеличении дозы с 200 мг кг/день до 600 мг кг/день, Cmax- и AUC-значения увеличились не дозопропорционально у самцов крыс, т.е. приблизительно в 1.7 раза. У крыс-самок значения Cmax увеличились почти пропорционально дозе (2,8-кратное увеличение), а значения AUC0-24ч увеличилось немного больше, чем пропорционально дозе (4,1-кратное увеличение) [24, 30].

При проведении токсико-кинетических исследований у мышей было выяснено, что в 3-месячном исследовании при пероральном введении через желудочный зонд (NOAEL) составила 10 мг/кг при AUC от 1,1 до 1,4 мкг·ч/мл. В 1-месячном исследовании на трансгенных мышах NOAEL составила 50 мг/кг при AUC 1,2 мкг·ч/мл [24, 30].

В 3-месячном исследование при пероральном введении крысам через желудочный зонд NOAEL составила 70 мг/кг при AUC от 0,8 до 1,1 мкг·ч/мл; в 6-месячном исследовании при пероральном введении крысам через желудочный зонд NOAEL составила 200 мг/кг при AUC 1,6 мкг·ч/мл [24, 30].

В 1-месячном исследовании на собаках NOAEL составила 160 мг/кг при AUC 54 мкг·ч/мл. В 6-месячном исследовании NOAEL составила 160 мг/кг при AUC 50 мкг·ч/мл. Токсичность для печени у собак проявлялась при гораздо более высоких дозах этравирина по сравнению с мышами и крысами. Таким образом, при проведении токсико -кинетических исследований было выяснено, что при пероральном введении этравирина в широком диапазоне доз у мышей, крыс, собак отмечались явления гепатотоксичности [24, 30].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Исследование фототоксического эффекта проводилось при помощи стандартного *in vitro* теста с использованием фибробластов мышей линии *BALB/c*, жизнеспособность клеток после воздействия исследуемого вещества определяли по поглощению красителя нейтрального красного, после предварительного воздействия УФА и без такового. Влияние этраверина на клетки фибробластов было изучено в концентрациях от 0,002 до 6,42 мг/л (в натрий-фосфатном буферном растворе DPBS) / ДМСО. Как в присутствии, так и в отсутствии УФА, снижения поглощения нейтрального красного не наблюдалось, поэтому был сделан вывод об отсутствии фототоксического эффекта этраверина [30].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Иммунотоксичность этраверина была исследована на крысах линии *Sprague-Dawley*, которым в течение четырех недель вводили препарат перорально с помощью желудочного зонда. Животные были разделены на 3 группы, в зависимости от получаемой дозы этраверина: 70, 200 и 600 мг/кг/сутки, в ПЭГ400. Каждая из групп, так же, как и контрольная группа, состояла из 8 самцов и 8 самок. Животным контрольной группы этраверин вводили перорально с помощью желудочного зонда ПЭГ400. Кроме того, группы животных, получавших этраверин, включали 6 сателлитных животных каждого пола, используемых для фармакокинетической оценки уровней исследуемого вещества в плазме крови. Забор крови производился на 26 день, через 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения этраверина. В ходе исследования у экспериментальных животных не было зафиксировано летальных исходов. В некоторых случаях почти у всех животных наблюдалось усиленное слюноотделение. У нескольких животных из группы, получавшей дозу этраверина 600 мг/кг/сутки, временно наблюдались диафрагмальное или шумное дыхание, хроморинорея и / или одышка. Гематологические характеристики контрольных животных и животных, получавших этраверин, не отличались. Также этраверин не влиял на иммунный ответ, что оценивалось по продукции иммуноглобулинов M (IgM), с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Под влиянием этраверина не изменялся вес лимфоидных органов, не возникало патологических макро- и микроскопических изменений в строении лимфатических узлов, селезенки, тимуса и пейеровых бляшках подвздошной кишки. Гистопатологические исследования грудинной и бедренной кости не выявили каких-либо значимых изменений клеточности костного мозга у животных, получавших этраверин [37]. Таким образом, этраверин не проявлял иммунотоксических свойств, о чем свидетельствовали результаты иммунологических, гематологических исследований и исследований основных лимфоидных органов [1, 37].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

В результате исследования роли метаболитов этраверина в проявлении его токсикологических свойств было показано, что вклад метаболитов в общий профиль токсичности этраверина сравнительно невелик и эквивалентен у животных разных видов [37]. У мышей, крыс и собак этраверин практически полностью выводился с фекалиями, при этом в неизменном виде выводилось около 80% у крыс и собак, и 60% у мышей. Выделение почками было ограничено, менее 1% выводилось с мочой и у всех трех видов животных, в неизменном виде этраверин в моче не обнаруживался. Спектр метаболитов этраверина у человека сходен со спектром метаболитов у животных, за исключением того, что фаза II метаболизма этраверина у человека по сравнению с животными отсутствует, вследствие чего метаболиты М4, М5 и М6 не обнаруживаются [37].

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Согласно данным производителя субстанции этраверина компании MSN Life Sciences Private Limited, в субстанции этраверина регламентируется наличие 6 примесей, которые являются промежуточными продуктами в процессе производства субстанции Данные примеси подлежат удалению на различных стадиях химического синтеза путем отмывки органическими растворителями. Допустимое процентное содержание каждой из возможных примесей составляет не более 0,15%, при этом общее содержание всех примесей в конечной субстанции не должно превышать 1% [21].

Анализ субстанции, проведенный производителем методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), показал отсутствие следующих примесей:

* 4 (6 амино -2-(4 - цианофениламино) пиримидин - 4 - илокси) - 3,5-диметилбензонитрил;
* 4 [[6 амино -5- бромо -2- [(4 - цианофенил) амино]- 4 - пиримидинил] окси]-3,5 диметилбензонитрил N-оксид;
* 4, 4'- ((5 - бромо - 2 - ((4-цианофенил) амино) пиримидин - 4,6-диил) бис (окси)) бис (3,5-диметилбензонитрил). В пределах допустимых концентраций, не более 0,1%, методом ВЭЖХ были обнаружены примеси (21).]:
* 4- ((4-амино-5-бромо-6-хлоропиримидин-2-ил) амино) бензонитрил;
* 4-(6-амино-5-хлоро -2- (4-цианофениламино) пиримидин-4-илокси) -3,5-диметилбензонитрил;
* 4-((5-бромо-2 - ((4-цианофенил) амино) пиримидин-4-ил) окси) -3,5-диметилбензонитрил.

Данных относительно токсичности примесей, которые являются промежуточными продуктами при производстве этраверина и обнаруживаются в субстанции в допустимых пределах, в доступных литературных публикациях не найдено.

Содержание в субстанции растворителей, используемых в процессе производства этраверина, также регламентируется и подлежит контролю. Согласно данным *MSN Life Sciences Private Limited*, методом газовой хроматографии (ГХ) в конечном продукте не были обнаружены: метанол, изопропиловый спирт, дихлорметан, 2-бутанол, тетрагидрофуран, толуол, N-метил-2-пирролидон, бензол. Циклогексан был обнаружен в следовых количествах, ниже предела обнаружения. Количественное содержание ацетона в анализируемых партиях этраверина составило менее 1953 ppm, в то время как регламентируется не более 5000 ppm. ГХ анализ количественного содержания N,N-диметилформамида, также используемого в процессе производства этраверина, показал его присутствие на различных этапах производства субстанции в диапазоне от 0 до 15 ppm, тогда как предел допустимой концентрации N,N-диметилформамида не должен превышать 880 ppm [21, 27]. Таким образом, содержание в субстанции этраверина примесей и остаточных растворителей соответствует регламентируемым нормам [21, 27].

#### 3.3.8.5. Механистические исследования

Исследования на ювенильных животных не проводились. Эмбриофетальные исследования у крыс выявили некоторые варианты более медленного развития скелета. Поскольку этравирин мог влиять на функцию щитовидной железы, как и на активность ферментов печени путем их индукции, следует рассмотреть возможность механистического объяснения эффекта задержки роста сниженной функцией материнской щитовидной железы. Касаемо аспектов иммунотоксичности, не было выявлено соответствующих эффектов применения этравирина HBr, приготовленного в ПЭГ 400, и применение препарата не влияло на иммунный ответ, измеряемый по продукции IgM.

Механистические исследования, проведенные с этравирином, показали, что влияние этравирина на время свертывания крови и факторы свертывания крови у мышей опосредуется витамином К (таблица 3-3). Механизм, лежащий в основе сердечных поражений, можно объяснить серьезным нарушением коагуляции, приводящим к интерстициальному геморрагическому диатезу в миокарде и последующей мышечной дегенерации и воспалению. Считается, что мыши более чувствительны к развитию геморрагической кардиомиопатии из-за более высокой частоты сердечных сокращений и более тонких стенок желудочков и предсердий по сравнению с другими видами. Точный механизм воздействия этравирина на метаболизм витамина К неизвестен. Однако результаты, полученные в клинических исследованиях, по-видимому, показывают, что этравирин не влияет на параметры свертывания крови у пациентов [49].

**Таблица 3-3.** Механистические исследования этравирина на мышах.

| **Вид/штамм № и пол/группа** | **Путь введения** | **Длительность дозирования** | **Дозы (мг основы эквивалент/кг/день)** | **Значимые результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Мышь/CD1 20M + 20F (основаная группа)  8M + 8F (дополнительная группа) | Внутрь / пищевая добавка (с едой) | 6 недель | 0 (стандартная еда), 0 (стандартная еда + Витамин K1 п/к), 2320, 2320 (+ Витамин K1 п/к) в виде высушенного распылением этравирина (соотношение активного вещества и полимера 1:2:0,5) | Этравирин: 1 М – геморрагическая кардиомиопатия, без кровоизлияний в другие органы. ↑ АЧТВ + ПВ и ↓ витамин K – зависимых факторов свертывания крови II и VII. Эффекты были более выражены у М. Этравирин с Витамином К: нормализация времени коагуляции и факторов свертывания крови II и VII. Уменьшение геморрагического некроза печени. |
| Мышь/CD1 20M + 20F (основная группа)  8M + 8F (дополнительная группа) | Внутрь / через желудочный зонд (PEG 400) | 4 недели | 0 (растворитель), 0 (растворитель + Витамин К1 п/к), 1000, 1000 (+ Витамин K1 п/к), этравирина HBr | Нет случаев геморрагической кардиомиопатии и кровоизлияний в другие органы. Этравирин: ↑ AЧТВ + ПВ и ↓ витамин K – зависимых факторов свертывания крови II и VII. Эффекты были более выражены у М. Нет влияния на факторы свертывания крови II и VII у F. Этравирин с Витамином К: нормализация времени коагуляции и факторов свертывания крови II и VII. Введение через зонд этравирина HBr оказывало меньшее влияние на время свертывания крови по сравнению с его добавлением к пище. |
| **Примечание:** |  |  |  |  |
| АЧТВ: активированное частичное тромбопластиновое время; F: самки; М: самцы; PEG400: полиэтиленгликоль 400; ПВ: протромбиновое время; п/к: подкожно; ↑: повышение; ↓: снижение. | | | | |

## Список литературы

1. Product Monograph INTELENCE® etravirine tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg. Janssen Inc. Date of Revision: May 17, 2017.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Интеленс®, таблетки 25 мг, 100 мг (Янссен-Силаг С.п.А, Италия) владелец РУ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Интеленс®, таблетки 200 мг (Янссен-Силаг С.п.А, Италия) владелец РУ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020.

5. British HIV Association (BHIVA) guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1. 2022.

6. Kim J, Vasan S, Kim JH, Ake JA. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. J Int AIDS Soc. ноябрь 2021 г.;24 Suppl 7:e25793.

7. World Health Organization. Factsheet. 27 July 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.

8. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. J Epidemiol Glob Health. сентябрь 2021 г.;11(3):296–301.

9. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infectious Disease Reports [Интернет]. 6 июнь 2013 г. [цитируется по 13 август 2022 г.];5(Suppl 1). Доступно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892619/

10. Cunha RF, Simões S, Carvalheiro M, Pereira JMA, Costa Q, Ascenso A. Novel Antiretroviral Therapeutic Strategies for HIV. Molecules. 31 август 2021 г.;26(17):5305.

11. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong MAWP, и др. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. Nat Med. декабрь 2021 г.;27(12):2085–98.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у детей. 2020.

13. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 г. № 166.

14. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. 2021.

15. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. Trends Pharmacol Sci. январь 2022 г.;43(1):16–29.

16. Caplan MR, Daar ES, Corado KC. Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV. Expert Opin Pharmacother. апрель 2018 г.;19(6):589–96.

17. Tao X, Lu Y, Zhou Y, Zhang L, Chen Y. Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Infect Dis. апрель 2020 г.; 93:108–17.

18. World Health Organization publishes new Consolidated HIV guidelines for prevention, treatment, service delivery & monitoring - news release. 2021.

19. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Microbiology Review(s). NDA 22-187. [Интернет]. 2022 [цитируется по 18 август 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022187TOC.cfm

20. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, De Baere I, Smeulders L, Jochmans D, и др. TMC125 Displays a High Genetic Barrier to the Development of Resistance: Evidence from In Vitro Selection Experiments. J Virol. октябрь 2005 г.;79(20):12773–82.

21. ETRAVIRINE. Characterisation of impurities. MSN LIFE SCIENCES PRIVATE LIMITED. Impurity Discussion – Drug Substance.

22. Das K, Clark AD, Lewi PJ, Heeres J, De Jonge MR, Koymans LMH, и др. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. J Med Chem. 6 май 2004 г.;47(10):2550–60.

23. John J, John M, Wu L, Hsiao C, Abobo CV, Liang D. Effects of etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. Br J Pharmacol. апрель 2013 г.;168(8):1851–8.

24. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part I.

25. Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and rilpivirine: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors with activity against human immunodeficiency virus type 1 strains resistant to previous nonnucleoside agents. Pharmacotherapy. март 2009 г.;29(3):281–94.

26. Product Monograph INTELENCE® etravirine tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg. Janssen Inc. Date of Revision: May 17, 2017.

27. European Medicines Agency INTELENCE®Summary of Product Characteristic. 2008. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/43952/2008.

28. European Medicines Agency. ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents Step 5.2021.

29. Friedrich A, Olejniczak K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009). Regul Toxicol Pharmacol. июль 2011 г.;60(2):225–48.

30. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part II.

31. Jayaweera DT, Espinoza L, Castro J. Etravirine: the renaissance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Expert Opin Pharmacother. декабрь 2008 г.;9(17):3083–94.

32. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Microbiology Review(s). NDA 22-187. [Интернет]. [цитируется по 18 август 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022187TOC.cfm

33. Das K, Clark AD, Lewi PJ, Heeres J, De Jonge MR, Koymans LMH, и др. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. J Med Chem. 6 май 2004 г.;47(10):2550–60.

34. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, и др. TMC125, a Novel Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active against Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1. Antimicrob Agents Chemother. декабрь 2004 г.;48(12):4680–6.

35. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, De Baere I, Smeulders L, Jochmans D, и др. TMC125 Displays a High Genetic Barrier to the Development of Resistance: Evidence from In Vitro Selection Experiments. J Virol. октябрь 2005 г.;79(20):12773–82.

36. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part I.

37. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part II.

38. Nsanzabana C, Rosenthal PJ. In vitro activity of antiretroviral drugs against Plasmodium falciparum. Antimicrob Agents Chemother. ноябрь 2011 г.;55(11):5073–7.

39. Machado M, Sanches-Vaz M, Cruz JP, Mendes AM, Prudêncio M. Inhibition of Plasmodium Hepatic Infection by Antiretroviral Compounds. Front Cell Infect Microbiol. 2017 г.;7:329.

40. Indu P, Rameshkumar MR, Arunagirinathan N, Al-Dhabi NA, Valan Arasu M, Ignacimuthu S. Raltegravir, Indinavir, Tipranavir, Dolutegravir, and Etravirine against main protease and RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2: A molecular docking and drug repurposing approach. J Infect Public Health. декабрь 2020 г.;13(12):1856–61.

41. Sariyer IK, Gordon J, Burdo TH, Wollebo HS, Gianti E, Donadoni M, и др. Suppression of Zika Virus Infection in the Brain by the Antiretroviral Drug Rilpivirine. Mol Ther. 4 декабрь 2019 г.;27(12):2067–79.

42. Bergin H. Cardiovascular side effects of the antiretroviral agents rilpivirine, efavirenz, etravirine and abacavir: possible underlying mechanisms. undefined [Интернет]. 2014 г. [цитируется по 18 август 2022 г.]; Доступно на: https://www.semanticscholar.org/paper/Cardiovascular-side-effects-of-the-antiretroviral-Bergin/b2e17496ef64de0fbefb8d5285cdfb4a00cbe4ec

43. Bertrand L, Dygert L, Toborek M. Antiretroviral Treatment with Efavirenz Disrupts the Blood-Brain Barrier Integrity and Increases Stroke Severity. Sci Rep. 23 декабрь 2016 г.;6:39738.

44. John J, John M, Wu L, Hsiao C, Abobo CV, Liang D. Effects of etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. Br J Pharmacol. апрель 2013 г.;168(8):1851–8.

45. Abobo CV, Wu L, John J, Joseph MK, Bates TR, Liang D. LC-MS/MS determination of etravirine in rat plasma and its application in pharmacokinetic studies. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 15 ноябрь 2010 г.;878(30):3181–6.

46. Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and rilpivirine: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors with activity against human immunodeficiency virus type 1 strains resistant to previous nonnucleoside agents. Pharmacotherapy. март 2009 г.;29(3):281–94.

47. Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and Rilpivirine: Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors with Activity Against Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains Resistant to Previous Nonnucleoside Agents. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy [Интернет]. 2009 г. [цитируется по 7 октябрь 2021 г.];29(3):281–94. Доступно на: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.29.3.281

48. INTELENCE® etravirine tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg. Product monograph. Janssen Inc. Date of Revision: June 24, 2019. intelence\_cpm.pdf [Internet]. [cited 2021 Sep 30]. Available from: https://www.janssen.com/canada/sites/www\_janssen\_com\_canada/files/prod\_files/live/intelence\_cpm.pdf.

49. European Medicines Agency INTELENCE®Summary of Product Characteristic. 2008. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/43952/2008.

50. Friedrich A, Olejniczak K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009). Regul Toxicol Pharmacol. июль 2011 г.;60(2):225–48.

51. Matuszewska A, Nowak B, Niżański W, Eberhardt M, Domrazek K, Nikodem A, и др. Long-Term Administration of Abacavir and Etravirine Impairs Semen Quality and Alters Redox System and Bone Metabolism in Growing Male Wistar Rats. Oxid Med Cell Longev. 2021 г.;2021:5596090.

52. Minuto JJ, Haubrich R. Etravirine: A second-generation NNRTI for treatment-experienced adults with resistant HIV-1 infection. *Future HIV Therapy*. 2008;2(6):525-537. doi:10.2217/17469600.2.6.525

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат этравирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах этравирина у человека, полученные в исследованиях препарата Интеленс®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ETR пока не проводилось.

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1 второго поколения. Этравирин в 2008 году был одобрен для лечения взрослых с резистентностью к нескольким классам АРВП по результатам рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (КИ; DUET-1 и DUET-2), в которых продемонстрировал свое превосходство в сочетании с оптимизированным фоновым режимом у пациентов с тройной устойчивостью по сравнению с плацебо (61% vs. 40% с вирусной нагрузкой <50 копий/мл). Недавно, на основании результатов КИ I и II фаз (PIANO) у детей, этравирин был одобрен для использования у детей в возрасте 6 - 18 лет, достигших вирусологической супрессии на стабильной схеме лопинавир/ритонавир. В мае 2020 года препарат Интеленс® (этравирин), таблетки 25 и 100 мг, зарегистрирован в России для лечения ВИЧ у детей с 6 лет, ранее получавших АРВП, а в феврале 2021 г – для лечения ВИЧ у детей с 2 лет, которые ранее получали АРВП. В основу расширения показаний для применения этравирина легли результаты клинического исследования эффективности / безопасности / переносимости этравирина в педиатрической популяции 1 – 6 лет (IMPAACT P1090 I/II фазы).

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих этравирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 взрослых и детей с опытом предшествующей терапии была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность эбравирина в составе комбинированной высокоэффективной АРТ подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Ежедневный пероральный прием этравирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения этравирина продемонстрирована результатами двух основных регистрационных исследований – DUET 1 и DUET 2 (TMC125-C206 и TMC125-C216), в которых этравирин эффективно снижал вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии и вирусологической неудачей в анамнезе (≥ 1 мутации резистентности ННИОТ; анализ на 48, 96 неделе терапии). Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 48 неделе достигнута у 60% пациентов, получавших этравирин, и 38%, получавших плацебо, на фоне базовой АРТ; у 71% и 46% пациентов, соответственно, вирусная нагрузка была менее 400 копий /мл; средний прирост CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем – 96 клеток/мкл и 68 клеток/мкл, соответственно. По данным 96-недельного объединенного анализа, доля участников, поддерживающих вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ <50 копий/мл), была значительно выше в группе этравирина по сравнению с плацебо (57% vs. 36%; p <0,0001), независимо от исходных характеристик включенных в исследование пациентов. В педиатрическом исследовании PIANO при включении в схему терапии этравирина на 48 неделе 57 из 101 (56%) участников достигли вирусологической супрессии (РНК ВИЧ <50 копий/мл, ITT-популяция). Вновь возникшая резистентность к ННИОТ была обнаружена у 18 из 30 (60%) детей без вирусологической супрессии в прошлом, среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C (n = 8).

В общей сложности 1093 пациентов получали этравирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях IIB и III фазы); из их 861 пациент принимали этравирин не менее 24 недель и 279 – не менее 48 недель. В объединенный анализ DUET (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования TMC125-C206 и TMC125-C216) вошло в общей сложности 599 ВИЧ-инфицированных, получавших этравирин (200 мг 2 раза в день) и 604 пациента, получавших плацебо. По данным объединенного анализа исследований DUET средняя продолжительность приема этравирина и плацебо составила 52,3 и 51,0 нед. соответственно. Наиболее распространенными НЯ (частота ≥10%) у пациентов, получавших этравирин, выявленными в рамках клинических исследований DUET, были: диарея (15,0% vs. 20,4% в группе плацебо), тошнота (13,9% vs. 11,1%) и сыпь (10,0% vs. 5,5%). Кожная сыпь (любой тип) развивалась у 17,0% пациентов, получавших этравирин (vs. 9,4% в группе плацебо). В объединенном анализе регистрационных рандомизированных двойных слепых исследований III фазы DUET-1 и DUET-2 показатель отмены препарата по причине возникновения побочных реакций составил 5,2% и 2,6% участников в группе этравирин и плацебо соответственно.

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей были сравнимы с таковыми у взрослых, за исключением сыпи, которая чаще наблюдалась у детей. Наиболее частыми побочными реакциями на лекарственные средства, по крайней мере у 2% детей, были сыпь и диарея. Сыпь (2 и более степени тяжести) наблюдалось у 15% детей. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной, макулярно-папулезного типа, возникала на второй неделе терапии. Сыпь была ограниченной и обычно разрешалась в течение 1 недели при продолжении терапии. Частота прекращения лечения из-за сыпи составила 4%. Сыпь, в том числе значительная (3 или 4 степени тяжести), и прекращение терапии чаще наблюдались у пациентов женского пола.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Фармакокинетика этравирина была изучена у здоровых добровольцев и людей, инфицированных ВИЧ (взрослых и детей). В ходе клинических исследований II и III фазы оригинального препарата были внесены значительные изменения в состав таблетированной лекарственной формы, которые позволили значительно улучшить пероральную биодоступность этравирина и привели к разработке состава препарата Интеленс®, который в настоящее время реализуется на рынке [1]. Все данные, приведенные в обзоре, имеют отношение к этой лекарственной форме, реализуемой в настоящее время на фармацевтическом рынке [2].

Экспозиция этравирина у ВИЧ-1-ифицированных пациентов значительно ниже (35-50%), по сравнению со здоровыми добровольцами [2,3].

**Всасывание**

Лекарственная форма для внутривенного введения этравирина недоступна, поэтому абсолютная биодоступность этравирина неизвестна. После перорального приема этравирина максимальная концентрация в плазме (Cmax) достигается в течение 2,5–5 ч [2, 4]. Этравирин, вероятно, абсорбируется в проксимальном отделе тонкой кишки посредством пассивной диффузии [5]. Зависимость абсорбции этравирина от времени по отношению к приему пищи была продемонстрирована в исследованиях с участием здоровых добровольцев, принимавших препарат натощак или после приема пищи. Натощак ежедневная экспозиция этравирина (AUC) была примерно на 50% ниже, чем после приема пищи. Пища с содержанием 345 – 1160 ккал и 17 – 70 г пищевых жиров значимо не влияла на биодоступность этравирина. Завтрак с высоким содержанием клетчатки (685 ккал, 3 г жира) увеличивал AUC на 25%, а легкий завтрак (345 ккал, 17 г жира) повышал AUC лишь на 20% [6]. Поэтому этравирин рекомендуется принимать после еды, хотя характер пищи в инструкции к медицинскому применению (ИМП) не определен, поскольку различия фармакокинетических параметров в зависимости от типа пищи, по всей видимости, не имеют клинического значения [6, 7]. Лекарственные препараты, снижающие pH желудочного сока (такие как ранитидин или омепразол) клинически значимо не влияли на абсорбцию этравирина [6, 7].

Аналогичным образом, фармакокинетические исследования, оценивающие зависимость биодоступности от степени измельченности таблеток этравирина, не выявили клинически значимых влияний [8, 9].

**Распределение**

*In vitro* около 99,9% этравирина связывается белками плазмы крови, преимущественно с альбумином (99,6%) и с α1-кислым гликопротеином (97,66 - 99,02%). Распределение этравирина в других жидкостях (например, спинномозговую жидкость, секреты половых органов), у человека не изучалось [7]. Соотношение этравирина кровь / плазма составляет 0,7. Медианное связывание c белками с поправкой на среднюю эффективную концентрацию (EC50) для клеток MT4, инфицированных ВИЧ-1 / IIIB *in vitro*, составляет приблизительно 4 нг/мл (10,11). Исследования, оценивающие влияние степени связывания с белками плазмы на антивирусную активность этравирина, выявили минимальное воздействие. В присутствии 1 мг/мл α1-кислого гликопротеина или 45 мг/мл альбумина (физиологически избыточные количества) было обнаружено изменение EC50 в 1 и 3 раза соответственно [12].

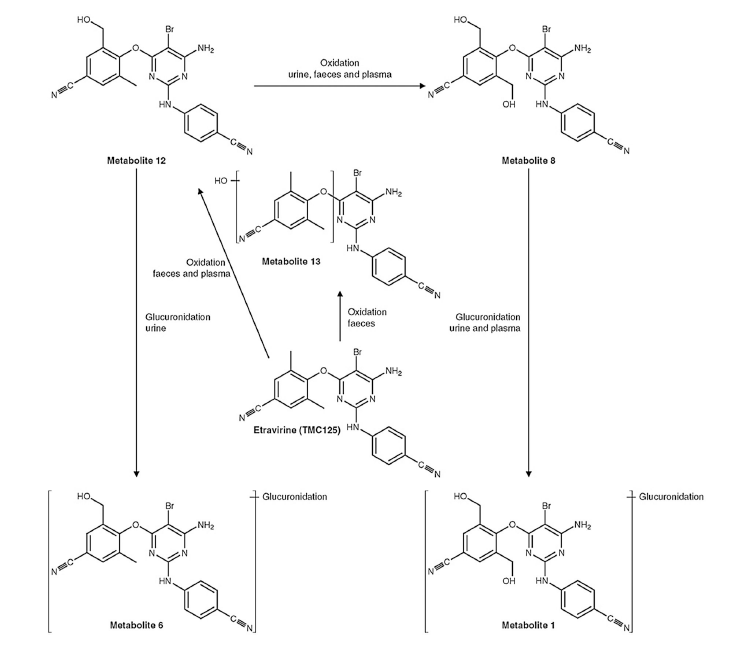
Кажущийся объем распределения (Vd) этравирина в центральной камере составляет 422 л [13]. Поскольку этравирин в значительной степени связан с белками плазмы, лишь небольшие его количества проникают в спинномозговую жидкость (СМЖ), но там он также в значительной степени связан с белками (98,4%). В целом, концентрация этравирина в СМЖ составляет приблизительно 4,3% от общего содержания в плазме крови, кроме того, не выявлено корреляции между концентрациями этравирина в СМЖ и плазме [14]. Но было показано, что концентрации этравирина, создаваемые в СМЖ у взрослых ВИЧ-инфицированных, выше чем концентрации полумаксимального ингибирования (IC50)*,* необходимые *in vitro* для 50% ингибирования репликации ВИЧ [15], в аналогичных исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных пациентов несвязанная фракция этравирина в СМЖ не достигала значений IC50 [14].

В двух исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных женщин, получавших этравирин 200 мг два раза в день, экспозиция этравирина в цервиковагинальной жидкости была больше, чем плазменные концентрации в крови, в одном исследовании это соотношение составляло 1,2 [16, 17]. Концентрация этравирина в тканях семенных пузырьков и прямой кишки (по данным исследования у 12 ВИЧ-негативных человек, принимавших этравирина более 8 дней в дозе 200 мг два раза в день, была приблизительно на 85% ниже, чем в плазме крови, в то время как связывание с белками в семенных пузырьках было меньше, чем в плазме, примерно на 97%. И наоборот, экспозиция этравирина в ткани прямой кишки AUC была выше, создаваемой в плазме в 20-40 раз [18].

**Метаболизм**

Этравирин метаболизируется, главным образом, с участием печеночных изоформ цитохромов P450 (CYP): CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19 путем окисления до (моно- и ди-) метилгидроксилированных метаболитов (Рисунок 4-1) с последующей глюкуронидацией до гидроксильных метаболитов [19, 20] Основные метаболиты этравирина на 90% менее активны в отношении ингибиции обратной транскриптазы, чем сам этравирин [2, 21].

**Рисунок 4-1.** Метаболизм этравирина [22].



**Примечание:** Oxidation, urine, faeces and plasma – окисление; моча, кал и плазма; Metabolite – метаболит; Glucuronidation, urine and plasma – глюкорунидация, моча и плазма; Glucuronidation, urine – глюкорунидация, моча; Glucuronidation – глюкорунидация; Etravirino (TMC125) – этравирин (TMC125)

**Выведение**

В исследованиях массового баланса 94,9% от принятой перорально дозы (800 мг однократно) 14C-этраверин было обнаружено через 168 ч, из них 93,7% – в фекалиях и 1,2% – в моче. На долю неизменного этравирина в фекалиях приходилось 81,2 – 86,4 % от принятой дозы [2, 20]. С мочой этравирин в неизменном виде не выводился. Терминальный период полувыведения этравирина составлял 41(±20) ч (среднее±SD) [20, 23]. Этравирин в минимальных количествах выводится почками [20, 23].

Фармакокинетику оригинального препарата этравирина (Интеленс®) оценивали в двух клинических исследованиях I фазы, в рамках которых добровольцы принимали препарат в суточной дозе 200–400 мг один и два раза в сутки [24]. В целом, прием равных суточных доз приводил к схожим экспозициям этравирина, которые имели дозозависимый характер [25]. Минимальные концентрации в плазме (Cmin) были на 25–26% ниже, в то время как Cmax были на 42–44% выше при однократном приеме этравирина, по сравнению с приемом два раза в день [25]. Экспозиция в стационарной фазе после 7 дней перорального приема продемонстрировала способность этравирина кумулировать: коэффициент кумуляции составлял 2,5 – 4 раза для AUC и Cmax [25].

**Взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты**

Расчётные параметры популяционной фармакокинетики этравирина у взрослых с инфекцией ВИЧ-1, принимавших препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки, приведены в таблице 4-1 [23].

**Таблица 4-1.** Расчётные параметры 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»  (AUC12ч) (нг\*ч/мл) |  |
| Геометрическая средняя ± стандартное отклонение | 4522 ±4710 |
| Медиана(диапазон) | 4380 (458 – 59084) |
| Начальная концентрация препарата в крови (С0ч) (нг/мл) |  |
| Геометрическая средняя ± стандартное отклонение | 297 ±391 |
| Медиана (диапазон) | 298 (2 – 4852) |
| **Примечание:**  все ВИЧ-1-инфицированные пациенты, включенные в клинические исследования фазы 3, получили DRV/r 600/100 мг два раза в день в рамках своего фонового режима. Следовательно, оценки фармакокинетических параметров, приведенные в таблице, отражают снижение фармакокинетических параметров этраверина (ETR) из-за совместного применения с DRV/r (дарунавир/ритоновир). | |

Фармакокинетика этраверина у людей с ВИЧ в значительной степени была изучена в рамках исследований III фазы DUET-1 и DUET-2. Полученные результаты позволили заключить о наличии общей тенденции к снижению концентраций этраверина у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами [25]. Среднее (стандартное отклонение [SD]) AUC этравирина составила от 0 до 12 ч (AUC12ч) и Cmin у 575 участников этих двух исследований составили 5506 (4710) нг/мл и 393 (391) нг/мл, соответственно. Меж- и внутрииндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации) общего клиренса (CL/F) составлял 60% и 40% соответственно. Фармакокинетика этраверина не зависела от пола, возраста, расы или продолжительности лечения [26]. Коинфекция вирусного гепатита (ВГ) ассоциировалась с увеличением AUC12ч в 1,35 раза (p = 0,0028) [27]. У пациентов с коинфекцией вирусного гепатита В (BГВ) наблюдалось повышение коэффициента CL/F этраверина на 8,3%, тогда как у лиц с коинфекцией вирусного гепатита С (ВГC) коэффициент CL/F снижался на 24% [28,29].

В пилотном открытом исследовании оценивали способность этраверина (по 400 мг 1 раз в сутки) поддерживать вирусологическую супрессию у пациентов c опытом предшествующей терапии ННИОТ, достигших вирусологической супрессии на этраверин по 200 мг два раза в день. После переключения на режим приема этраверина по 400 мг один раз в сутки медиана концентрации этраверина оставалась стабильной: исходно 515 нг/мл (340 - 758); после переключения – 422 нг/мл (264-655). Создаваемые концентрации примерно в 100 раз превышали EC50 этраверина для ВИЧ-1 дикого типа, что подтвердило возможность переключения пациентов с режима двукратного дозирования на однократный прием суточной дозы [30].

Фармакокинетические показатели этраверина характеризуются относительно низкой межиндивидуальной вариабельностью (приблизительно 50% для коэффициента CL/F); недавние исследования показали, что примерно 13% и 5% вариабельности CL/F у разных пациентов определяется приемом сопутствующих АРВП и фармакогеномикой, соответственно [27, 31, 32].

**Линейность фармакокинетики**

Доступные клинические данные после однократного и многократного введения этравирина здоровым добровольцам имеют ограничения, не позволяющие сделать надежные выводы в отношении линейности дозы коммерческого препарата, поскольку эти исследования проводились с экспериментальными препаратами. Основываясь на этих данных, скорость всасывания и время достижения равновесной концентрации (около 7 дней), по-видимому, не зависят от уровня дозы или состава лекарственной формы этравирина. Основываясь на этих данных, скорость всасывания и время достижения равновесной концентрации (около 7 дней), по-видимому, не зависят от уровня дозы или состава лекарственной формы этравирина. Период полувыведения составляет около 60 часов.

Кроме того, трудно полностью оценить пропорциональность дозы по данным фармакокинетических исследований, проведенных у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией. Ограничением является тот факт, что пропорциональность дозы этравирина при увеличении дозы не исследовалась у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с использованием коммерческого препарата. Фармакокинетические данные по этой лекарственной форме доступны только в субанализе исследований III фазы, однако небольшой размер выборки, составляющий менее 20 пациентов в каждой группе, затрудняет получение надежных выводов.

CHMP действительно счел эти ограничения неудачными из-за возникших трудностей в понимании фармакокинетического профиля соединения с учетом многочисленных изменений состава. Поэтому заявителю было предложено дополнительно обсудить зависимость фармакокинетики этравирина от дозы и времени у ВИЧ-инфицированных пациентов. В заключение следует отметить, что фармакокинетика этравирина более чем пропорциональна дозе. В коммерческой рецептуре препарата фармакокинетика после двухкратного введения не исследовалось в дозах, превышающих 200 мг два раза в день.

Фармакокинетика, зависящая от времени, не наблюдалась ни в дополнительных фармакокинетических исследованиях DUET, ни в основных исследованиях DUET с использованием популяционной фармакокинетики в течение 24 недель. [23].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пожилые пациенты***

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с ВИЧ-инфекцией, фармакокинетика этраверина значительно не различалась в изученном возрастном диапазоне (от 18 до 77 лет), при этом 6 участников были в возрасте 65 лет или старше [23].

***Дети (1 год - <18 лет)***

В клиническом исследовании I /II фазы изучалась фармакокинетика этраверина у 21 ребенка с опытом терапии, разделенных на две когорты (когорта 1: возраст детей от 2 до <6 лет; когорта 2: возраст детей от 1 до <2 лет). Участники получали этраверин в зависимости от веса тела: 75 мг два раза в день (от 8 до <10 кг); 100 мг два раза в день (от 10 до <20 кг); или 125 мг два раза в день (от 20 до <25 кг) [10, 33, 34]. Этраверин использовался в сочетании с двумя другими АРВП, включая ИП, усиленный RTV (ритоновиром). Среднее геометрическое (CV%) времени до достижения Cmax (Tmax), Cmax и AUC12ч для когорт 1 и 2 составили 4,5 часа (42%) против (vs.) 2 часа (75%), 466 нг/мл (84%) vs. 390 нг/мл (89%) и 3823 нг/мл (95%) vs. 3328 нг/мл (94%), соответственно [34].

Исследование I фазы с участием 21 пациента (> 6–18 лет) включало два этапа дозирования этраверин: 4 мг/кг два раза в день и 5,2 мг/кг два раза в день. Среднее (SD) Cmax и AUC12ч составили 495 (453) vs. 757 (680) нг/мл и 4050 (3602) vs. 6141 (5586) нг/ч/мл для доз 4 мг/кг и 5,2 мг/кг [35]. В дозе 5,2 мг/кг экспозиция этраверин была сопоставима со взрослыми, получавшими его в дозе 200 мг два раза в день, поэтому эта доза и была выбрана для дальнейшего исследования у педиатрических пациентов.

Таким образом, оценка фармакокинетики этраверина у 122 ВИЧ-1-инфицированного ребенка в возрасте 1 год - < 18 лет показала, что дозирование этраверина в мг/кг веса тела приводит к экспозиции этраверина, сравнимой с таковой у взрослых пациентов, получающих этраверин в дозе 200 мг дважды в день. Данные оценки популяционной фармакокинетики ETR AUC12ч и C0ч суммированы в таблице ниже (Таблица 4-2) [26, 27, 36, 37].

**Таблица 4-2.** Фармакокинетические параметры этравирина у ВИЧ-1-инфицированных пациентов от 1 года до 18 лет с опытом предшествующей терапии в исследовании TMC125-C234/IMPAACT P1090 (48 недельный анализ, интенсивная фармакокинетика) и PIANO (48 недельный анализ, популяционная фармакокинетика) [36].

| **Возраст (диапазон)  (годы)** | **> 1 года < 2 лет  (Когорта II)** | **> 2 лет < 6 лет  (Когорта I)** | **6 лет < 18 лет** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **этравирин n = 6** | **этравирин n = 15** | **этравирин n = 101** |
| AUC (нг\*ч/мл) |  |  |  |
| Геометрическое среднее ± SD | 3,328 ±3,138 | 3,824 ±3,613 | 3,729 ± 4,305 |
| Медана (диапазон) | 3,390 (1,148 – 9,989) | 3,709 (1,221 – 12,999) | 4,560 (62 – 28,865) |
| C0ч (нг/мл) |  |  |  |
| Геометрическое среднее ± SD | 193 ± 186 | 203 ±280 | 205 ± 342 |
| Медана (диапазон) | 147 (0a – 503) | 180 (54 – 908) | 287 (2 – 2,276) |
| **Примечание:**У одного пациентов в когорте II начальные концентрации этравирина были ниже предела обнаружения во время визита оценки интенсивной фармакокинетики; SD – среднеквадратичное отклонение. | | | |

***Влияние пола***

Не выявлено значительной разницы фармакокинетических параметров этраверина между мужчинами и женщинами, кроме того, в регистрационные клинические исследования было включено ограниченное число женщин, что значительно затрудняет оценку половых особенностей [7, 38].

***Влияние расы***

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики этраверина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, раса не оказывала влияния на системную концентрацию этраверина в плазме у представителей европеоидной и негроидной рас, а также латиноамериканцев. Фармакокинетика этраверина у других рас изучена недостаточно [13, 39].

***Фармакогеномика***

Для оценки влияния генетических и негенетических факторов на метаболизм этраверина выполнено двухэтапное фармакогенетическое популяционное исследование с участием ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Среднее значение CL/F (общий клиренс), Vd (кажущийся объем распределения) и средняя продолжительность времени абсорбции этраверина (D1) были определены в 289 образцах плазмы, полученных от 144 пациентов. Они составили: CL/F =41 л/ч (коэффициент вариации (CV) 51,1%); Vd =1325 л; D1 = 1,2 ч.

Совместное применение DRV/r (дарунавира/ ритонавира) и TDF (тенофовира) были идентифицированы как негенетические факторы, связанные с увеличением CL/F этраверина на 40% (95% ДИ 13–69%) и 42% (95% ДИ 17–68%), соответственно.

Только один генетический фактор был связан с изменением CL/F этраверина – однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs4244285 (CYP2C19 \* 2), что привело к снижению CL/F на 23% (95% ДИ 8–38%) [31]. Влияние экспрессии полиморфизма CYP3A5\*3 на концентрацию DRV (дарунавира) в плазме оценивали с этраверином и без него. Концентрации DRV (дарунавира) в присутствии сопутствующего этраверина (и ритонавира) были значительно ниже в двух подгруппах пациентов, экспрессирующих SNP CYP3A5\*3 (n = 13), по сравнению с пациентами без SNP (n = 16): DRV/r (800/100 мг в день) – 1385 нг/мл (95% ДИ 886–2165), по сравнению с 3141 нг/мл (95% ДИ 2042–4831); DRV/r (600/100 мг два раза в день) – 1486 нг/мл (95% ДИ 725–3044), по сравнению с 3141 нг/мл (95% ДИ 2042–4831) [40]. Популяционное фармакокинетическое исследование с использованием 4728 образцов плазмы, полученных от 817 взрослых пациентов из четырех клинических исследований, выявило более высокие концентрации этраверина среди медленных метаболизеров CYP2C9 и CYP2C19 [41].

***Пациенты с нарушением функции почек***

Фармакокинетика этравирина не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью. Согласно результатам масс-балансового исследования 14С- этравирин, с мочой выводится менее 1,2% введённой дозы этравирина. Неизменённый этравирин в моче не обнаруживался, поэтому нарушение почечной функции не должно оказывать значимого влияния на выведение этравирина. Поскольку этравирин в значительной степени связывается с белками плазмы, возможность его выведения с помощью гемодиализа или перитонеального диализа маловероятна [2, 23].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Этравирин метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. В исследовании, где проводилось сравнение 8 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс A по шкале Чайлд-Пью) с 8 соответствующими контрольными участниками и 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B 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 [2]. В исследовании ВИЧ-негативные добровольцы получали этравирин в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 7 дней и утром 8 дня еще одну дозу. AUC12ч у пациентов с нарушением функции печени легкой - средней степени тяжести была на 13% и 18% ниже, соответственно, тогда как Cmax – на 13% и 2% ниже, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами [10, 42].

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 [11, 42].

Фармакокинетика этравирина не изучалась у лиц с тяжёлым нарушением функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) и поэтому препарат противопоказан [11].

***Пациенты с коинфекцией вирусами гепатита B и/или C***

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики в исследованиях DUET-1 и DUET-2, у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 и коинфекцией вирусами гепатита B и/или C отмечалось снижение клиренса (потенциально приводящее к повышению экспозиции и изменению профиля безопасности) этравирина. В связи с тем, что данные о применении у пациентов с коинфекцией вирусами гепатита B и/или C ограничены, следует соблюдать осторожность при применении этравирина у указанных групп пациентов [2, 20].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Межлекарственные взаимодействия не наблюдались при одновременном применении этравирина c ранитидином, повышающим pH желудочного сока. Однако увеличение экспозиции этравирина выявлено при одновременном приеме с ингибитором протонной помпы - омепразолом; но в основе этого эффекта лежит не влияние на pH, а угнетение метаболизма этравирина на CYP2C19 [22, 43].

Scholler-Gyure M. и соавт. (2009) [44] в обзоре обобщил результаты *in vitro* и *in vivo* исследований модифицированного куперстаунского коктейля 5 + 1, показав, что этравирин является одновременно индуктором CYP3A и ингибитором CYP2C9/CYP2C19 изоформ [45]. Учитывая наличие таких свойств, можно ожидать межлекарственного взаимодействия этравирина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием этих изоформ CYP, кроме того, этравирин сам биотрансформируется с участием изоферментами CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, а его метаболиты подвергаются глюкуронированию под влиянием уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы [10].

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могут повышать клиренс этравирина, вследствие чего снижается его концентрация в плазме. Одновременное применение этравирина и ингибиторов CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19 может снижать клиренс этравирина и повышать его концентрацию в плазме [10, 39].

С другой стороны, этравирин может повышать концентрацию препаратов – субстратов CYP2C9 или CYP2C19 в плазме и, следовательно, усиливать или продлевать их терапевтические или побочные эффекты. А совместное применение этравирина и препаратов, метаболизирующихся в основном CYP3A4, может приводить к снижению их плазменных концентраций и, следовательно, ослаблять или укорачивать их терапевтические эффекты [10, 39].

Оценка влияния этравирина на белки-транспортеры лекарственных средств *in vitro* показала, что этравирин не ингибирует р-гликопротеин, не является субстратом для переносчиков ABC, но является индуктором и ингибитором BCRP/ABCG2[[1]](#footnote-1) одновременно [46].

Данные *in vivo* исследований позволяют предположить, что этравирин является слабым ингибитором р-гликопротеина, о чем свидетельствует увеличение Cmax после приема однократной дозы дигоксина на 19% [29, 44].

Поскольку этравирин используется в составе комбинированной АРТ, другие АРВП могут быть причиной развития межлекарственного взаимодействия. Исчерпывающие данные по межлекарственного взаимодействия этравирина с АРВП приведены в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ВИЧ [47–49] а также в обзоре Scholler-Gyure и соавт. (2009) [44]. Данные о некоторых межлекарственных взаимодействий, описанные в обзоре Scholler-Gyure и соавт. (2009) [44], касаются лекарственной формы этравирина с низкой биодоступностью, однако, информация по межлекарственному взаимодействию, приведенная в инструкции для медицинского применения оригинального препарата Интеленс® (этравирин), базируется на этих исследованиях [39, 45, 50].

**4.1.2. Фармакодинамика**

**4.1.2. Фармакодинамика**

#### 4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия

Этравирин является ННИОТ, который *in vitro* проявляет высокую активность против штаммов ВИЧ-1 дикого типа, а также против многих штаммов, устойчивых к другим ННИОТ [51].

Этравирин напрямую связывается с обратной транскриптазой (RT) и блокирует РНК-зависимую и ДНК зависимую активность ДНК-полимеразы путем разрушения каталитического сайта фермента. Ингибирование ферментативной активности рекомбинантной RT ВИЧ-1 дикого типа при применении этравирина характеризовалось значением IC50 38,4 нмоль. Не наблюдалось ингибирования ДНК-полимераз α, β, γ человека, что указывает на специфичность этравирина в отношении RT ВИЧ [51, 52].

Фермент RT ВИЧ катализирует конверсию одноцепочечной рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса в двуцепочечную молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), RT ВИЧ проявляет две основные ферментативные активности – ДНК полимеразную для копирования РНК-матрицы и рибонуклеазную Н (РНКаза Н) для отщепления РНК от дуплекса РНК/ДНК. Несмотря на значительные химические различия, все ННИОТ, включая этравирин, взаимодействуют с общим гидрофобным сайтом на субъединице 66 кДа, который известен как ННИОТ-связывающий карман. Связывание с ННИОТ вызывает искажение структуры RT и нарушает функцию фермента. Мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ, расположены вокруг этого связывающего кармана и вызывают лекарственную устойчивость, изменяя структуру ННИОТ-связывающего кармана, либо влияя на доступ к нему. Молекулярная структура этравирина обладает некоторой гибкостью, благодаоря чему молекула этравирина способна «подстраиваться» под структуру ННИОТ-связывающего кармана при взаимодействии с RT, что отличает его от ННИОТ первого поколения. Это объясняет активность этравирина против ВИЧ-1 с аминокислотными заменами, обусловливающими устойчивость к другим ННИОТ [51].

Исследования с использованием кокристаллизационного и молекулярного моделирования показали, что этравирин является гибкой молекулой, способной взаимодействовать с ННИОТ-связывающим карманом ВИЧ-1 RT в различных конформациях, по крайней мере, в двух конформационно различных вариациях. В то же время, компактная структура молекулы этравирина позволяет изменять положение и ориентацию внутри кармана. Все это повышает способность этравирина адаптировать связывание с RT ВИЧ 1, содержащими аминокислотные замены [52].

Значения EC50 для этравирина находились в наномолярном диапазоне для штаммов ВИЧ-1 дикого типа и в микромолярном диапазоне для штаммов ВИЧ-2 дикого типа. В отношении ВИЧ-1 дикого типа противовирусная активность находится между невирапином и эфавиренцем, намного лучше, чем у невирапина, но немного ниже, чем у эфавиренца. Однако следует отметить, что это соединение в настоящее время не разработано для использования у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

Показано, что этравирин ингибирует репликацию CCR5, CXCR4 и двойных тропных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в разных клетках-хозяевах.

Показано, что этравирин обладает противовирусной активностью против ВИЧ-1 из группы М и группы О, при этом значения EC50 находятся в наномолярном диапазоне для изолятов группы М и более высокие значения (около 20 нМ) для изолятов группы О.

EC50 этравирина увеличивалась (примерно в 6 раз) в присутствии 50% сыворотки человека. [23].

**Резистентность *in vitro***

Эксперименты по отбору проводились в присутствии этравирина, чтобы охарактеризовать скорость появления резистентных вирусов и мутаций, связанных со снижением чувствительности к этравирину при селективном давлении лекарств. Было показано, что:

− Возникновение устойчивости к штаммам дикого типа или мутантным штаммам задерживалось в присутствии этравирина по сравнению с эфавиренцем или невирапином.

− Возникновение резистентности потребовало отбора множественных мутаций.

− Наиболее частые мутации RT, возникающие при применении этравирина: L100I, E138K, V179I, Y181C, и M230I для дикого типа ВИЧ-1; L100I, E138G, V179I, и Y181C для мутантного ВИЧ-1.

Задержка появления мутации и необходимость накопления нескольких мутаций, перед развитием резистентности, предполагает улучшенный генетический барьер по сравнению с существующими ННИОТ [23].

**Резистентность *in vivo***

У взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, вошедших в клинические исследования 3 фазы TMC125-C206 и TMC125-C216 и получавших этравирин -содержащий режим, на 48-й неделе наблюдения мутации резистентности (V179F, V179I и Y181C) чаще возникали при неэффективности базового режима терапии на фоне множественных замен, связанных с устойчивостью к ННИОТ. Во всех исследованиях, проведенных с этравирином у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, наиболее часто возникали следующие замены: L100I, K103N, V179F, V179I, Y181C и Y181I. Замена V179F наблюдалась только в сочетании с Y181C. Другие аминокислотные замены, связанные с устойчивостью к ННИОТ, возникшие на фоне этравирина менее, чем у 10% изолятов, в случае вирусологической неудачи, включали A98G, K101P, V108I, I135T, E138G, E138K, Y181I, Y181F, Y181G, Y181S, Y181V, H221Y, L228H и M230L. Большинство этих мутаций совпадали с мутациями, идентифицированными in vitro, т. е. L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C и M230I.

Появление замен ННИОТ у получавших этравирин способствовало снижению чувствительности к этравирину в среднем в 40 раз, по сравнению с эталоном, и в среднем в 6 раз, по сравнению с исходным уровнем.

Был проведен однофакторный анализ для определения исходных фенотипических и генотипических детерминант снижения вирусологического ответа на этравирин на 24-й неделе в исследованиях DUET-1 и DUET-2. Эти анализы были проведены в подгруппе субъектов, не принимавших энфувиртид *de novo*, и исключая субъектов, прекративших прием по другим причинам, кроме вирусологической неудачи. На исходном уровне было обнаружено тринадцать мутаций, связанных со снижением вирусологического ответа на этравирин: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A и G190S. Все эти мутации ранее были описаны как NNRTI-RAM, за исключением V090I и V106I.

Было показано, что количество этих мутаций, присутствующих на исходном уровне, предсказывало вирусологический ответ и что вирусологический ответ был ниже, когда присутствовали по крайней мере 3 из этих мутаций.

В целом обширный вирусологический анализ *in vitro* и клинических данных показал, что профиль резистентности этравирина отличается от профиля резистентности других ННИОТ (например, эфавиренца и невирапина) с более высоким генетическим барьером. Для возникновения резистентности необходимо более одной мутации, и наличие одной мутации K103N не продемонстрировало влияния на эффективность.

Несмотря на улучшение по сравнению с существующими ННИОТ, генетический барьер этравирина остается ограниченным. Этравирин необходимо будет адекватно «защищать» активными компонентами в рамках адекватных схем комбинированной терапии [23].

**Клинические изоляты**

Этравирин сохранял ≤3-кратное снижение в отношение 60% из 6171 устойчивых к ННИОТ клинических изолятов. На той же панели, доля клинических изолятов, устойчивых к делавирдину (DLV), эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP) (определено кратное повышение соответствующих биологических значений отсечения в анализе), составляла 79%, 87% и 95%, соответственно. В исследованиях TMC125-C206 и TMC125-C216 34% базовых изолятов имели пониженную чувствительность к этравирину (более, чем 3-кратное повышение) и 60%, 69%, а 78% всех базовых изолятов были устойчивы к делавирдину (DLV), эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP), соответственно. У пациентов, получавших этравирин, в TMC125-C206 и TMC125-C216, 90%, 84%, и 96% вирусных изолятов, полученных после развития вирусологической неудачи, были резистентны к к делавирдину (DLV), эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP), соответственно [23].

#### 4.1.2.2. Вторичная фармакодинамика

Этравирин может значительно увеличивать уровни фратаксина в клетках, полученных от пациентов с атаксией Фридрейха, за счет усиления трансляции РНК-мессенджера фратаксина. Важно отметить, что накопление фратаксина в клетках пациентов, обработанных этравирином, сопоставимо с уровнями фратаксина в непораженных клетках-носителях, что позволяет предположить, что этравирин может быть полезным для лечения атаксия Фридрейха. Так, показано, что лечение этравирином восстанавливает активность фермента аконитазы, имеющего в своей структуре железо и серу, и придает клеткам, полученным от пациентов с атаксией Фридрейха, устойчивость к окислительному стрессу [53].

#### 4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Этравирин применяется в комбинации с другими АРВП, что позволяет предотвращать возникновение мутаций, способствующих развитию резистентности, и преодолевать резистентность ВИЧ-1 у пациентов с опытом предшествующей терапии. Детально возможность и целесообразность комбинации этравирина с другими препаратами описаны в национальных и международных рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции [54–58], а также в документах регистрационного досье Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) препарата Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия ) [23, 52, 59, 60].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих этравирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 взрослых и детей с опытом предшествующей терапии была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность эбравирина в составе комбинированной высокоэффективной АРТ подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Ежедневный пероральный прием этравирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения этравирина продемонстрирована результатами двух основных регистрационных исследований – DUET 1 и DUET 2 (TMC125-C206 и TMC125-C216), в которых этравирин эффективно снижал вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии и вирусологической неудачей в анамнезе (≥ 1 мутации резистентности ННИОТ; анализ на 48, 96 неделе терапии). Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 48 неделе достигнута у 60% пациентов, получавших этравирин, и 38%, получавших плацебо, на фоне базовой АРТ; у 71% и 46% пациентов, соответственно, вирусная нагрузка была менее 400 копий /мл; средний прирост CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем – 96 клеток/мкл и 68 клеток/мкл, соответственно. По данным 96-недельного объединенного анализа, доля участников, поддерживающих вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ <50 копий/мл), была значительно выше в группе этравирина по сравнению с плацебо (57% vs. 36%; p <0,0001), независимо от исходных характеристик включенных в исследование пациентов. В педиатрическом исследовании PIANO при включении в схему терапии этравирина на 48 неделе 57 из 101 (56%) участников достигли вирусологической супрессии (РНК ВИЧ <50 копий/мл, ITT-популяция). Вновь возникшая резистентность к ННИОТ была обнаружена у 18 из 30 (60%) детей без вирусологической супрессии в прошлом, среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C (n = 8).

#### 4.3.1.1. ВИЧ-инфицированные взрослые пациенты, ранее получавшие терапию

В контролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы DUET-1 и DUET-2 взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты с документально подтвержденной вирусологической неудачей, резистентностью к ИП (три или более мутации лекарственной резистентности) и резистентностью к ННИОТ (одна или несколько мутаций лекарственной устойчивости) (n=1203) были рандомизированы 1:1 для получения в дополнение к существующим схемам АРТ (усиленный RTV (ритонавир) DRV (дарунавир) либо ETR (этравирин) 200 мг два раза в день, либо плацебо (этравирин n = 599; плацебо n = 604) [61–63].

Основные характеристики исслдеований:

- Дизайн: рандомизированный (1:1), двойной слепой, плацебо-контролируемый.

- Терапия: этравирин по сравнению с плацебо, в дополнение к базовой терапии (БТ) дарунавиром/ритонавиром, Н(т)ИРО по выбору исследователя и опционно энфувиртидом.

- Основные критерии включения:

* Вирусная нагрузка ВИЧ-1 > 5000 копий РНК ВИЧ-1/мл на скрининге;
* 1 или более мутаций, связанных с резистентностью к ННИОТ на скрининге или по результатам предыдущего генотипического анализа (т. е. архивная резистентность);
* 3 или более первичных мутаций к ингибиторам протеазы на скрининге;
* пациент находится на стабильном антиретровирусном режиме не менее 8 недель.

- Стратификация: по использованию энфувиртида в качестве БТ, предыдущему использованию дарунавира и вирусной нагрузке на скрининге.

- Вирусологический ответ определялся как отсутствие определяемой вирусной нагрузки (< 50 копий РНК ВИЧ-1/мл).

**Таблица 4-3.** Объединенные данные исследований DUET-1 и DUET-2 на 48 неделе.

| **Параметр** | **Этравирин + БТ N = 599** | **Плацебо + БТ N = 604** | **Разница в лечении (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Исходные характеристики* | | | |
| Медиана РНК ВИЧ-1 в плазме | 4,8 log10 копий/мл | 4,8 log10 копий/мл |  |
| Среднее количество клеток CD4 | 99 x 106 клеток/л | 109 x 106 клеток/л |  |
| *Исходы* | | | |
| Подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка (< 50 копий РНК ВИЧ-1/мл), n (%) |  |  |  |
| Общая | 363 (60,6%) | 240 (39,7%) | 20,9% (15,3%; 26,4%)d |
| *de novo* Энфувиртид | 109 (71,2%) | 93 (58,5%) | 12,8% (2,3%; 23,2%)f |
| Не *de novo* Энфувиртид | 254 (57,0%) | 147 (33,0%) | 23,9% (17,6%; 30,3%)f |
| < 400 копий РНК ВИЧ-1/млa n (%) | 428 (71,5%) | 286 (47,4%) | 24,1% (18,7%; 29,5%)d |
| РНК ВИЧ-1 log10 среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (log10 копий/мл)b | −2,25 | −1,49 | −0,6 (-0,8; -0,5)c |
| Среднее изменение числа клеток CD4 по сравнению с исходным уровнем (x 106/л)b | +98,2 | +72,9 | 24,4 (10,4; 38,5)c |
| Любой СПИД, определяющий болезнь и/или смерть n (%) | 35 (5,8%) | 59 (9,8%) | −3,9% (-6,9%; -0,9%)e |
| **Примечание:** | | | |
| a Cогласно алгоритму TLOVR (TLOVR = время до потери вирусологического ответа). b Незавершение - это исключение (NC = F). c Определение различия в лечении основано на методе наименьших квадратов из модели ANCOVA, включая факторы стратификации. p-значение <0,0001 для среднего снижения РНК ВИЧ-1; p-значение = 0,0006 для среднего изменения числа клеток CD4. d Доверительный интервал наблюдаемой разницы в частоте ответов; P-значение <0,0001 из модели логистической регрессии, включая факторы стратификации. e Доверительный интервал наблюдаемой разницы в частоте ответов; P-значение = 0.0408. f Доверительный интервал наблюдаемой разницы в частоте ответов; P-значение для CMH-теста с учетом факторов стратификации = 0,0199 для *de novo* и <0,0001 для *non de novo*.  БТ – базовая терапия. | | | |

Поскольку наблюдалось значительное взаимодействие между этравирином энфувиртидом (ENF), первичный анализ был проведен для 2 страт ENF (пациенты, повторно использующие или не использующие ENF, по сравнению с пациентами, использующими ENF *de novo*). По результатам объединенного анализа DUET-1 и DUET-2 на 48-й неделе, этравирин превосходил плацебо независимо от того, использовался ли ENF *de novo* (p = 0,0199) или нет (р < 0,0001). Результаты этого анализа (данные недели 48) по стратам в соответствии с приемом ENF представлены в таблице 4-3.

По данным 48-недельного анализа (таблица 4-3), значительно большее количество пациентов, получавших этравирин, чем плацебо, достигло вирусной нагрузки ВИЧ <50 копий/мл (60,6 vs. 39,7% соответственно; p <0,0001), а доля пациентов, как минимум, с одним подтвержденным или вероятно связанным со СПИДом заболеванием/смертельным исходом была значительно меньше (5,8 против 9,8%; p = 0,0408) [64, 23].

Анализ в подгруппах по вирусологическому ответу (определяемому как вирусная нагрузка <50 копий РНК ВИЧ-1/мл) на 48-й неделе по исходной вирусной нагрузке и исходному количеству CD4 (объединенные данные DUET) представлен в таблице 4-4 [23].

**Таблица 4-4.** Объединенные данные исследований DUET-1 и DUET-2.

| **Подгруппы** | **Доля субъектов с РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 48-й неделе** | |
| --- | --- | --- |
| **Этравирин + БТ N = 599** | **Плацебо + БТ N = 604** |
| Исходный уровень РНК ВИЧ-1 |  |  |
| < 30 000 копий/мл | 75,8% | 55,7% |
| ≥ 30 000 и < 100 000 копий/мл | 61,2% | 38,5% |
| ≥ 100 000 копий/мл | 49,1% | 28,1% |
| Исходный уровень CD4 (x 10 6 /l) |  |  |
| < 50 | 45,1% | 21,5% |
| ≥ 50 < 200 | 65,4% | 47,6% |
| ≥ 200 < 350 | 73,9% | 52,0% |
| ≥ 350 | 72,4% | 50,8% |
| **Примечание:**  Согласно алгоритму TLOVR (TLOVR = время до потери вирусологического ответа). | | |

*Анализ по данным генотипа и фенотипа на исходном уровне*

В исследованиях DUET-1 и DUET-2 наличие на исходном уровне 3 или более из следующих мутаций: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A и G190S (этравирин RAMs), было связано со снижением вирусологического ответа на этравирин (таблица 4-5). Перечисленные мутации также происходили в присутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к другим ННИОТ. Мутация V179F никогда не присутствовала без мутации Y181C.

Выводы относительно релевантности конкретных мутаций или мутационных паттернов могут быть изменены с учетом дополнительных данных, и рекомендуется всегда обращаться к текущим системам интерпретации для анализа результатов теста на резистентность [23].

**Таблица 4-5.** Доля субъектов с < 50 копий РНК ВИЧ-1/мл на 48-й неделе по исходному количеству мутаций, индуцированных Этравирином, исключенной из объединенных исследований DUET-1 и DUET-2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Исходное количество мутаций, индуцированных этравирином**\* | **Этравирин N = 549** | |
| **Повторно использованный / неиспользованный ENF** | ***de novo* ENF** |
| Все диапазоны | 63,3% (254/401) | 78,4% (109/139) |
| 0 | 74,1% (117/158) | 91,3% (42/46) |
| 1 | 61,3% (73/119) | 80,4% (41/51) |
| 2 | 64,1% (41/64) | 66,7% (18/27) |
| ≥ 3 | 38,3% (23/60) | 53,3% (8/15) |
|  | Плацебо N = 569 | |
| Все диапазоны | 37,1% (147/396) | 64,1% (93/145) |
| **Примечание:**  \* V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S Примечание: все пациенты в исследованиях DUET получали фоновую схему терапии, состоящую из дарунавира/ритонавира, выбранных исследователем НИОТ и энфувиртида (по выбору). | | |

Присутствие только мутации K103N, которая была наиболее распространенной мутацией ННИОТ в DUET-1 и DUET-2 на исходном уровне, не было расценено как мутация, связанная с устойчивостью к этравирину. Более того, наличие одной только этой мутации не влияло на ответ в группе этравирина. Для заключения о влиянии K103N на другие мутации ННИОТ необходимы дополнительные данные.

Данные исследований DUET позволяют предположить, что исходная кратность изменения (FC) значения EC50 по сравнению с этравирином была прогностическим фактором вирусологического исхода с постепенным уменьшением ответов, наблюдаемых выше FC 3 и FC 13.

Подгруппы FC основаны на выбранных популяциях пациентов в DUET-1 и DUET-2 и не предназначены для представления окончательных пограничных значений клинической чувствительности к этравирину [23, 64].

*Исследование прямого сравнения с ингибитором протеазы у пациентов, ранее не получавших ингибитор протеазы (исследование TMC125-C227)*

TMC125-C227 — предварительное рандомизированное открытое исследование с активным контролем, в котором изучалась эффективность и безопасность этравирина в схеме лечения, которая не одобрена по текущим показаниям. В исследовании TMC125-C227 этравирин (N = 59) применяли с 2 выбранными исследователями НИОТ (т. е. без бустированного ритонавиром ингибитоора протеазы) и сравнивали с выбранной исследователем комбинацией ингибитора протеазы с 2 НИОТ (N = 57). Исследуемая популяция включала пациентов, ранее не получавших ингибиторы протеазы, ранее получавших ННИОТ, с признаками резистентности к ННИОТ.

На 12-й неделе вирусологический ответ был выше в контрольной группе ингибитора протеазы (-2,2 log10 копий/мл от исходного уровня; n = 53) по сравнению с группой этравирина (-1,4 log10 копий/мл от исходного уровня; n = 40). Это различие между группами терапии было статистически значимым.

Основываясь на этих результатах испытаний, этравирин не рекомендуется для использования в комбинации с ННИОТ или НИОТ только у пациентов, у которых наблюдалась вирусологическая неудача при лечении схемами, содержащими ННИОТ и НИОТ [23].

#### 4.3.1.2. ВИЧ-инфицированные педиатрические пациенты, ранее получавшие лечение

*Педиатрические пациенты в возрасте от 6 до 18 лет невключительно*

PIANO (TMC125-C213) – несравнительное исследование II фазы, в рамках которого оценивали фармакокинетику, безопасность, переносимость и эффективность этравирина с участием 101 ВИЧ-1 -инфицированного ребенка с опытом предшествующей терапии в возрасте от 6 до <18 лет весом не менее 16 кг. Пациенты, находящиеся на АРТ, были включены в исследование в случае, если вирусная нагрузка в плазме была 500 копий/мл и более ВИЧ-1 РНК, а также подтвержденной чувствительности к этравирину (на этапе скрининга). Медианная исходная вирусная нагрузка составляла 3,9 log10 копий/мл, медианное количество CD4+-клеток – 385 \*106 клеток /мм3 [79].

**Таблица 4-6.** Вирусологический ответ (в популяции ITT анализ проводился в соответствии с алгоритмом TLOVR), изменение log10 вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем (NC = F) и изменение по сравнению с исходным уровнем процентного содержания и количества CD4-клеток (NC = F) на 24-й неделе исследования TMC125-C213 и объединенные исследования DUET.

| **Исследование** | **TMC125-C213** | **TMC125-C213** | **TMC125-C213** | **Объединенные исследования DUET** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возраст на момент скрининга, лет** | **От 6 до < 12** | **От 12 до < 18** | **От 6 до < 18** | **≥ 18** |
| **Группа лечения** | **Этравирин** | **Этравирин** | **Этравирин** | **Этравирин** |
| **N = 41** | **N = 60** | **N = 101** | **N = 599** |
| *Вирологические параметры* | | | | |
| Вирусная нагрузка < 50 копий/мл на  24 неделе, n (%) | 24 (58,5) | 28 (46,7) | 52 (51,5) | 363 (60,6) |
| Вирусная нагрузка < 400 копий/мл на  24 неделе, n (%) | 28 (68,3) | 38 (63,3) | 66 (65,3) | 445 (74,3) |
| Снижение на ≥ 1 log10 по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе, n (%) | 26 (63,4) | 38 (63,3) | 64 (63,4) | 475 (79,3) |
| Изменение по сравнению с исходным уровнем log10 вирусной нагрузки (копий/мл) на 24-й неделе, среднее значение (SE) и медиана (диапазон) | −1,62 (0,21) | −1,44 (0,17) | −1,51 (0,13) | −2,37 (0,05) |
| −1,68 (-4,3; 0,9) | −1,68 (-4,0; 0,7) | −1,68 (-4,3; 0,9) | −−2,78 (-4,6; 1,4) |
| *Иммунологические параметры* | | | | |
| Изменение по сравнению с исходным уровнем числа клеток CD4 (x 106 клеток/л), среднего значения (SE) и медианы (диапазон) | 125 (33,0) | 104 (17,5) | 112 (16,9) | 83,5 (3,64) |
| 124 (-410; 718) | 81 (-243; 472) | 108 (-410; 718) | 77,5 (-331; 517) |
| Изменение процентного содержания CD4 по сравнению с исходным уровнем, медиана (диапазон) | 4% | 3% | 4% | 3% |
| (-9; 20) | (-4; 14) | (-9; 20) | (-7; 23) |
| **Примечание:**  N = количество субъектов; n =количество наблюдений.  NC=F – подход, при котором незавершение - это исключение. | | | | |

На 48-й неделе 53,5% всех педиатрических пациентов имели подтвержденную неопределяемую вирусную нагрузку < 50 копий РНК ВИЧ-1/мл в соответствии с алгоритмом TLOVR. Доля пациентов детского возраста с < 400 копий РНК ВИЧ-1/мл составила 63,4%. Среднее изменение РНК ВИЧ-1 в плазме от исходного уровня до 48-й недели составило -1,53 log10 копий/мл, а среднее увеличение числа клеток CD4 по сравнению с исходным уровнем составило 156 x 106 клеток/л. [80].

*Педиатрические пациенты в возрасте от 1 до 6 лет невключительно*

TMC125-C234/IMPAACT P1090 — это исследование фазы I/II, в котором оценивали фармакокинетику, безопасность, переносимость и эффективность этравирина у 20 ранее получавших антиретровирусное лечение ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 2 до 6 лет (когорта I), и 6 ранее получавших антиретровирусное лечение ВИЧ-1 инфицированных детей в возрасте от 1 года до 2 лет (когорта II). В когорту III (от ≥ 2 месяцев до < 1 года) не было включено ни одного пациента [23, 37]. В исследование были включены пациенты, получавшие лечение в течение как минимум 8 недель, которое привело к вирусологической неудаче, или при перерыве в лечении не менее 4 недель с вирусологической неудачей в анамнезе на фоне антиретровирусной терапии, с подтвержденной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 в плазме выше 1000 копий/мл и без признаков фенотипическая резистентность к этравирину при скрининге.

В Таблице 4-7 обобщены результаты вирусологического ответа для исследования TMC125-C234/IMPAACT P1090.

**Таблица 4-7.** Вирусологический ответ (ITT-FDA Snapshot\*) на 48-й неделе исследования TMC125-C234/IMPAACT P1090.

| **Параметр** | **Когорта I** | **Когорта II** |
| --- | --- | --- |
| **От ≥ 2 до < 6 лет** | **От ≥ 1 до < 2 лет** |
| **(N = 20)** | **(N = 6)** |
| *Исходные данные* | | |
| РНК ВИЧ-1 плазмы | 4,4 log10 копий/мл | 4,4 log10 копий/мл |
| Среднее число клеток CD4+  Средняя исходная доля CD4+ | 817,5 x 106 клеток/л | 1,491,5 x 106 клеток/л |
| (27,6%) | (26,9%) |
| *Неделя 48* | | |
| Вирусологический ответ (вирусная нагрузка плазмы < 400 РНК ВИЧ-1 копий/мл) | 16/20 | 1/6 |
| (80,0%) | (16,7%) |
| Среднее изменение РНК ВИЧ-1 в плазме от исходного уровня до 48-й недели | −2,31 log10 копий/мл | −0,665 log10 копий/мл |
| Среднее изменение CD4+ по сравнению с исходным уровнем | 298,5 x 106 cells/l | 0 x 106 cells/l |
| (5,15%) | (-2,2%) |
| **Примечание:**  N = количество субъектов в группе терапии  \* Подход FDA Snapshot к анализу данных в популяции ITT. | | |

Анализ в подгруппах показал, что у субъектов в возрасте от 2 до 6 лет вирусологический ответ [РНК ВИЧ < 400 копий/мл] составил 100,0% [6/6] для субъектов, которые проглотили таблетку этравирина целиком, 100% [4/4] для субъектов которые принимали комбинацию как этравирина, диспергированного в жидкости, так и таблетки этравирина целиком, и 60% [6/10] для субъектов, которые принимали этравирин, диспергированный в жидкости. Из 4 субъектов, которые не продемонстрировали вирусологический ответ и принимали этравирин, диспергированный в жидкости, у 3 отмечена вирусологическая неудача и проблемы с соблюдением режима лечения, а один субъект был выведен из фазы терапии до 48-й недели по соображениям безопасности [23, 67].

#### 4.3.1.3. Беременность и послеродовый период

Эффективность и безопасность этравирина (200 мг два раза в день) была оценена в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами в исследовании с участием 15 беременных женщин на втором и третьем триместрах беременности и после родов. Показано, что экспозиция общего этравирина в целом была выше во время беременности по сравнению с послеродовым периодом, и в меньшей степени при воздействии несвязанного этравирина. В этом исследовании не было обнаружено новых клинически значимых данных о безопасности у матерей или новорожденных [39].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

В общей сложности 1093 пациентов получали этравирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях IIB и III фазы); из их 861 пациент принимали этравирин не менее 24 недель и 279 – не менее 48 недель. В объединенный анализ DUET (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования TMC125-C206 и TMC125-C216) вошло в общей сложности 599 ВИЧ-инфицированных, получавших этравирин (200 мг 2 раза в день) и 604 пациента, получавших плацебо. По данным объединенного анализа исследований DUET средняя продолжительность приема этравирина и плацебо составила 52,3 и 51,0 нед. соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами препарата (показано в ключевых исследованиях DUET и на постмаркетинговом этапе) являются: головная боль, диарея, тошнота и сыпь (встречаются очень часто (≥1/10)); часто встречаются (≥1/100 – <1/10): тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов, гиперчувствительность к препарату, сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ЛПНП, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия, тревожность, бессонница, нарушения сна, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость, нечёткость зрения, инфаркт миокарда, гипертензия, одышка при нагрузке, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови, повышение активности АЛТ/АСТ, ночная потливость, сухость кожи, пруриго, почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, утомляемость. СНЯ наблюдались редко (в 2,8% vs. 2,0% плацебо).

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей были сравнимы с таковыми у взрослых, за исключением сыпи, которая чаще наблюдалась у детей. Наиболее частыми побочными реакциями на лекарственные средства, по крайней мере у 2% детей, были сыпь и диарея. Сыпь (2 и более степени тяжести) наблюдалось у 15% детей. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной, макулярно-папулезного типа, возникала на второй неделе терапии. Сыпь была ограниченной и обычно разрешалась в течение 1 недели при продолжении терапии. Частота прекращения лечения из-за сыпи составила 4%. Сыпь, в том числе значительная (3 или 4 степени тяжести), и прекращение терапии чаще наблюдались у пациентов женского пола.

**4.3.2.1. Группоспецифические эффекты**

К группе ННИОТ относят EFV (эфавиренз), ETR (этравирин), NVP (невирапин), DOR (доравирин), RPV (рилпивирин) и ESV (элсульфавирин) [23,54–57]. В отличие от НИОТ, ННИОТ оказывают прямое ингибирующее действие на активность RT за счет связывания с аллостерическим участком фермента и являются более мощными антиретровирусными средствами, применяемыми для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Несмотря на химические структурные отличия, им присущ единый механизм действия. В отличие от НИОТ они не фосфорилируются внутри клетки. ННИОТ блокируют активность RT за счет связывания с р66-субъединицей гидрофобной зоны, прилежащей к активному центру фермента, нарушают его конформацию и уменьшают ферментативную активность. Все ННИОТ, за исключением этравирина, способны проявлять гепатотоксичность [83].

Для эфавиренза характерно повышение активности трансаминаз, способность вызывать психоневрологические НЯ (наиболее часто регистрируют развитие депрессии, когнитивных нарушений и нарушений сна), включая суицидальные мысли [84].

Невирапин может приводить к развитию у ВИЧ-инфицированных лиц (чаще у пациенток) тяжелых повреждений печени, включая гепатонекроз. Кроме того, для невирапина характерны тошнота, рвота, сонливость, диарея, боли в животе, лихорадка, утомляемость, головная боль, миалгия, рабдомиолиз, артралгия, гранулоцитопения, аллергические проявления, эозинофилия, синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), лимфоаденопатия [57,84].

К препаратам второго поколения ННИОТ относятся этравирин, доравирин, рилпивирин и элсульфавирин. Как для этравирина, так и для рилпивирина, характерно меньшее негативное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) [84]. Для доравирина и элсульфавирина характерно частое развитие нарушений со стороны психики (необычные сновидения, бессонница, кошмары, депрессия (в т.ч. депрессивное настроение, большой депрессивный эпизод, стойкое депрессивное расстройство), нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость), желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль в животе), а также возникновение сыпи (в т.ч. макулезной, эритематозной генерализованной, макуло-папулезной, папулезной сыпи, крапивницы) [84].

**4.3.2.2. Препарат-специфичные эффекты**

**Взрослые**

Оценка профиля безопасности и переносимости этравирина основана на данных, полученных у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов, участвовавших в клинических исследованиях по оценке эффективности/безопасности оригинального препарата Интеленс® (этравирин) [1, 7, 23].

В исследования фазы I/IIA вошло в общей сложности 1093 здоровых добровольца и 144 ВИЧ-инфицированных пациента. Один здоровый доброволец умер через 3 дня после однократного приема этравирина, однако причинно-следственной связи между событиями установлено не было (причина смерти определена как «неизвестная», смерть, вероятно, могла наступить из-за развития сердечно-сосудистых событий, связь с приемом этравирина сомнительна) [1,7,23].

В исследовании множественного дозирования I фазы, у 15,5% здоровых добровольцев против 14,5% в группе плацебо возникла кожная сыпь. Три из 4 случаев были отнесены к 3 степени тяжести и выявлены в исследовании фазы I у здоровых добровольцев после однократного приема этравирина. Кожную сыпь идентифицировали как эритему мультиформную (2 человек) или атипичный буллезный дерматит (1 человек) и отнесли к 3 степени тяжести. После этого в ходе исследований I фазы в процессе многократного дозирования этравирин был зарегистрирован дополнительный случай кореподобной (морбиллиформной) сыпи 3 степени тяжести [23].

Кожные нежелательные явления (НЯ) наблюдались о большинства здоровых добровольцев, прекративших участие в исследовании из-за развития НЯ (в процессе многократного приема этравирина, исследование I фазы) (5,3%), женщины чаще чем мужчины страдали от кожной сыпи [23].

**Дети**

Оценка безопасности у детей и подростков также проводилась в исследовании фазы I/II PIANO, в котором участвовал 101 ВИЧ-1-инфицированный субъект, получавший антиретровирусное лечение (этравирин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами) в возрасте от 6 лет до 18 лет и массой тела не менее 16 кг. Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей были сравнимы с таковыми у взрослых, за исключением сыпи, которая чаще наблюдалась у детей. Наиболее частыми побочными реакциями на лекарственные средства, по крайней мере у 2% детей, были сыпь и диарея. Сыпь (2 и более степени тяжести) наблюдалось у 15% детей. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной, макулярно-папулезного типа, возникала на второй неделе терапии. Сыпь была ограниченной и обычно разрешалась в течение 1 недели при продолжении терапии. Частота прекращения лечения из-за сыпи составила 4%. Сыпь, в том числе значительная (3 или 4 степени тяжести), и прекращение терапии чаще наблюдались у пациентов женского пола.

#### 4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов

В общей сложности 1093 пациентов получали этравирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях IIB и III фазы); из них 861 пациент принимали этравирин не менее 24 недель и 279 – не менее 48 недель [23]. В объединенный анализ DUET (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования TMC125-C206 и TMC125-C216) вошло в общей сложности 599 ВИЧ-инфицированных, получавших этравирин (200 мг 2 раза в день) и 604 пациента, получавших плацебо. По данным объединенного анализа исследований DUET средняя продолжительность приема этравирина и плацебо составила 52,3 и 51,0 нед. соответственно [1, 7, 23].

#### 4.3.2.2. Нежелательные явления

Наиболее распространенными НЯ (частота ≥10%) у пациентов, получавших этравирин, выявленными в рамках клинических исследований DUET, были: диарея (15,0% vs. 20,4% в группе плацебо), тошнота (13,9% vs. 11,1%) и сыпь (10,0% vs. 5,5%). Кожная сыпь (любой тип) развивалась у 17,0% пациентов, получавших этравирин (vs. 9,4% в группе плацебо) [1,7,23].

Клинически значимые НЯ (2 степени тяжести и выше) возникали у 2% пациентов, получавших этравирин, что статистически значимо выше, по сравнению с группой получавших плацебо (чуть выше 1%) [1,7,23].

Наиболее частыми НЯ (2 степени тяжести и выше) были: сыпь (любого типа, 9,0% vs. 3,1% плацебо), диарея (5,2% vs. 9,6%), тошнота (4,7% vs. 3,5%) и гипертриглицеридемия (4,7% vs. 3,0%) (Таблица 4-3) [1,85].

**Таблица 4-3.** Нежелательные явления 2 степени тяжести и выше у пациентов, получавших этравирин (объединенный анализ DUET) [1, 85].

| **Параметр** | **DUET 1** | | **DUET 2** | | **Обеднённые данные DUET** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо**  **n = 308** | **Этравирин n = 304** | **Плацебо**  **n = 296** | **Этравирин n = 295** | **Плацебо**  **n = 604** | **Этравирин n = 599** |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | | | | | | |
| Диарея | 33 (10,7) | 9 (3,0) | 25 (8,4) | 22 (7,5) | 58 (9,6) | 31 (5,2) |
| Тошнота | 12 (3,9) | 11(3,6) | 9 (3,0) | 17 (5,8) | 21 (3,5) | 28 (4,7) |
| Боль в животе | 10 (3,2) | 8 (2,6) | 5 (1,7) | 10 (3,4) | 15 (2,5) | 18 (3,0) |
| Рвота | 8 (2,6) | 5 (1,6) | 4 (1-4) | 9 (3,1) | 12 (2,0) | 14 (2,3) |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | | | | | | |
| Гипертриглицеридемия | 9 (2,9) | 9 (3,0) | 9(3,0) | 19 (6,4) | 18 (3,0) | 28 (4,7) |
| Гиперхолистеринемия | 5 (1,6) | 9 (3,0) | 8 (2,7) | 12 (4,1) | 13 (2,2) | 21 (3,5) |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | | | | | | |
| Сыпь (любого типа) | 11 (3,6) | 32 (10,5) | 8 (2,7) | 22 (7,5) | 19 (3,1) | 54 (9,0) |
| Нарушения со стороны нервной системы | | | | | | |
| Периферическая нейропатия | 5 (1,6) | 8 (2,6) | 6 (2,0) | 9 (3,1) | 11 (1,8) | 17 (2,8) |
| Головная боль | 19 (6,2) | 9 (3,0) | 6 (2,0) | 7 (2,4) | 25 (4,1) | 16 (2,7) |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | | | | | | |
| Анемия | 9 (2,9) | 10 (3-3) | 13 (4,4) | 11 (3-7) | 22 (3,6) | 21 (3,5) |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | | | | | | |
| Утомляемость | 11 (3,6) | 7 (2,3) | 13 (4,4) | 13 (4,4) | 24 (4,0) | 20 (3,3) |
| Нарушения со стороны сосудистой системы | | | | | | |
| Гипертензия | 7 (2,3) | 10 (3,3) | 6 (2,0) | 7 (2,4) | 13 (2,2) | 17 (2,8) |

Из 1041 пациента, получавшего этравирин в исследованиях фазы IIb и III, 277 принимали препарат более 48 недель, а средняя продолжительность их лечения составила 119,6 недель. Частота НЯ, включая кожную сыпь, снижалась по мере увеличения длительности приема препарата, но исключением были психиатрические НЯ, частота которых была схожей между двумя фазами лечения (в первые 48 недель и в период после 48 недель лечения) и НЯ, связанные с нарушениями со стороны коронарных артерий, частота которых в период после 48-й недели была выше (3,2%), чем в первые 48 недель лечения (1,8%). В исследовании C217 (переходу на следующий этап фазы III) у пациентов из группы продолженного лечения этравирина выявлено большее количество НЯ со стороны нервной системы (23,1% vs. 12,0%) [1,7,23,85].

#### 4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

**Кожная сыпь.** Чаще всего кожная сыпь была легкой или умеренно выраженной, в целом являлась макулярной, макулопапулёзной или эритематозной. В исследованиях DUET кожная сыпь возникала с более высокой частотой в группе этравирина по сравнению с плацебо (17,0% vs. 9,4%) (p = 0,0001). Кожная сыпь, в основном, появлялась в течение первых 4 недель лечения (в среднем, через 12 дней после старта терапии этравирином) и самостоятельно разрешалась при продолжении лечения (в среднем, спустя 11 дней). У восьми (1,3%) пациентов в группе этравирина сыпь была тяжелой (3 степень тяжести; в группе плацебо таких случаев не было). Сыпи 4 степени тяжести (жизнеугрожающие и/или инвалидизирующие НЯ), как и случаев мультиформной эритемы, SJS или токсического эпидермального некролиза в группе, получавших этравирин в исследованиях DUET, выявлено не было. В дополнение к атипичным высыпаниям 3 степени в одном из ранних исследований фазы I, а также в исследованиях фазы IIb был зарегистрирован 1 случай SJS и 1 случай мультиформной эритемы. 48 пациентов с сыпью в анамнезе, приняли участие в исследованиях DUET и получали этравирин, у 9 из них появилась сыпь легкой или средней степени тяжести, у 1 – сыпь тяжелой степени, и 3 (2,2%) пациента досрочно выбыли из исследования из-за возникновения сыпи [1,7,23,85].

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. Поскольку клинические данные ограничены, нельзя исключать увеличение риска развития НЯ со стороны кожи у пациентов, в анамнезе которых есть кожные реакции на ННИОТ [1,7,23,85].

Количество случаев кожной сыпи на фоне приема этравирина было выше у пациентов, в анамнезе которых были подобные ННИОТ-обусловленные НЯ, по сравнению с пациентами без сыпи в анамнезе (13,5% vs. 8,8% соответственно в случае сыпи 2 степени тяжести; 2,7% vs. 1,0% соответственно, в случае сыпи 3 степени тяжести). Более того, полная отмена этравирина также чаще возникала у ВИЧ-инфицированных с историей сыпи на ННИОТ в анамнезе (5,4% vs. 2,0%, соответственно) [1,7,23,85].

**Нейропсихиатрические НЯ**. В исследованиях DUET (объединенный анализ) клинически значимые нейропсихиатрические НЯ возникали у 25,4% пациентов, получавших этравирин, что было сравнимо с группой плацебо (30,1%) (p = 0,0714). Тяжелая степень НЯ была выявлена у 2 (0,3%) пациентов в группе этравирина (3 степень тяжести) и 12 (2,0%) в группе плацебо. НЯ 4 степени тяжести (жизнеугрожающие и/или инвалидизирующие НЯ) возникли только у 1 (0,2%) пациента, получавшего плацебо, который был вынужден досрочно прекратить участие в исследовании [1,7,23,85].

**Нарушения со стороны печени**. На этапе доклинических исследований токсичности этравирина было установлено, что печень является органом – мишенью у мышей и собак. В исследованиях DUET (объединенный анализ) число случаев нарушений функции печени было сравнимо между граппами этравирин и плацебо (5,3% vs. 5,1%). Наиболее часто при стартовой терапии этравирина у пациентов регистрировали повышение активности трансаминаз (3,5% vs. 3,0% по сравнению с плацебо) [1,7,23,85].

**Гепатит B и/или C-коинфекция.** Для того чтобы исследовать безопасность этравирина у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита B и/или C, в фазу II B и исследования III фазы DUET был разрешен набор пациентов c вирусным гепатитом В или С (ВГВ/С) в случае стабильности их клинического состояния и отсутствия необходимости в лечении. Дальнейший анализ выявил тенденцию к более высокой частоте повышения печеночных ферментов (нарушения со стороны гепатобилиарной системы) у коинфицированных ВИЧ/ВГВ/C пациентов, получавших этравирин (11,1%), по сравнению с пациентами без гепатита (4,5%). В группе плацебо такой тенденции отмечено не было (5,9% vs. 5,2%) Анализ безопасности этравирина на 48 неделе терапии показал, что повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) 3–4 степени возникло у 11,1% коинфицированных пациентов, получавших этравирин, по сравнению с 7,5% коинфицированных в группе плацебо. Аналогично, повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) наблюдалось в 9,7% и 6,0% случаев. Частота печеночных событий была выше у коинфицированных пациентов, получавших этравирина, по сравнению с пациентами в группе контроля. [1,7,23,85].

О случаях НЯ со стороны **поджелудочной железы** (развитие панкреатита) сообщили 4 (0,7%) пациента на фоне терапии ETR и 2 (0,3%) – в группе плацебо [1,7,23,85].

**Нарушения со стороны сердца.** В исследованиях DUET мониторировали случаи НЯ со стороны коронарных артерий и, в частности, случаи развития инфаркта миокарда. Через 24 недели терапии НЯ со стороны сердца зарегистрированы в обеих группах лечения (5,8% vs. 5,3%), при этом летальные случаи от коронарных событий возникли у 3 и 1 пациентов в группах этравирина и плацебо соответственно. НЯ 3 – 4 степени тяжести наблюдались в 1,5% и 1,8% случаев, серьёзные НЯ (СНЯ) – в 2,0% и 1,3%, досрочно прекратили участие в исследовании 0,5% и 0,3% пациентов (этравирин vs. плацебо, соответственно). Каких-либо клинически значимых изменений функций жизненно-важных показателей или параметров ЭКГ, включая интервал QT, обнаружено не было [1,7,23,85].

Данные 48-недельного объединенного анализа DUET, свидетельствуют, что частота нарушений со стороны сердца между группами этравирин и плацебо была сравнима (7,0% vs. 7,3%). НЯ 3 – 4 степени тяжести наблюдались в 2,0% и 2,3% случаев, СНЯ – в 2,8% и 2,0% случаев, досрочно прекратили участие в исследовании 0,7% и 0,3% пациентов (этравирин vs. плацебо, соответственно). В группе получавших этравирин, из-за сердечных событий умерло 3 пациента и в группе плацебо – 1 пациент, но ни одна из смертей не имела связи с приемом исследуемых средств [1,7,23,85].

Между исследуемыми группами выявлена разница по частоте возникновения коронарных событий на 48 неделе лечения (объединенный анализ DUET): инфаркт миокарда / ишемия миокарда были обнаружены у 8 пациентов (1,3%) в группе этравирин и 5 пациентов (0,8 %) в группе плацебо. Нарушения со стороны коронарной артерии обнаружены у 11 (1,8%) и 8 (1,3%) пациентов соответственно. Большинство обнаруженных изменений на ЭКГ были расценены как клинически незначимые [1,7,23,85].

**Параметры свертывания**. Нарушения свертывания на фоне применения этравирина были выявлены еще на этапе доклинических исследований у грызунов (зависимые от витамина К). В объединенном анализе безопасности на 48 неделе терапии связи между приемом этравирина и повышением риска нарушений свертывания обнаружено не было [1,7,23,85].

**Смерти.** В общей сложности 51 пациент умер в течение всей программы клинической разработки этравирина, из них 10 пациентов умерли во время фазы скрининга до начала лечения этравирином. В исследованиях DUET 8 пациентов умерли во время периода скрининга до рандомизации. Все 8 человек умерли из-за НЯ, связанных с инфекциями и инвазиями (из-за развития пневмоний (6 пациентов), сепсиса (1 пациент) и пневмококкового менингита (1 пациент)). В исследованиях DUET 23 пациента умерли из-за развития НЯ, с момента старта терапии: 8 (1,3%) пациентов в группе этравирина и 15 (2,5%) в группе плацебо [1,7,23,85].

У 3 пациентов, получавших этравирин, развились фатальные СНЯ, связь которых с приемом этравирина была оценена как «маловероятная» [1,7,23,85]:

– нарушение функции почек и дыхательной системы (1 пациент);

– инфекция, вызванная Mycobacterium avium (1 пациент);

– инфаркт миокарда (1 пациент) [1,7,23,85].

#### 4.3.2.4. Лабораторные отклонения

Наиболее часто регистрировались НЯ 3 или 4 степени тяжести: в группе этравирина повышалась активность панкреатической амилазы (7,5% vs. 7,9% в группе плацебо), триглицеридов (7,0% vs. 4,3%), общего холестерина (5,8% vs. 4,1%) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (5,2% vs. 5,4%) [1,7,23,85].

В группе этравирина обнаружена тенденция к повышению НЯ 3 – 4 степени, таких как гипертриглицеридемии, гиперхолистеринемии, в то время как значимой разницы по частоте повышения уровней ЛПНП и панкреатической амилазы (3 – 4 степени) между группами этравирина и плацебо выявлено не было. Повышение АЛТ/АСТ (3 – 4 степени), которые стали причиной досрочного прекращения участия в исследовании, возникло у 2 пациентов (0,3%) в группе этравирина (и ни у одного человека в группе плацебо). Других изменений лабораторных показателей, повлекших отмену приема препарата у более, чем 1 пациента, выявлено не было [1,7,23,85].

#### 4.3.2.5. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

В объединенном анализе регистрационных рандомизированных двойных слепых исследований III фазы DUET-1 и DUET-2 показатель отмены препарата по причине возникновения побочных реакций составил 5,2% и 2,6% участников в группе этравирин и плацебо соответственно [1,7,23,85].

По результатам обобщенного анализа проведенных исследований III фазы, частота отмены препарата из-за НР составила 7,2% у пациентов, получавших этравирин. Наиболее распространенной нежелательной реакцией, приводившей к прекращению приема препарата, была сыпь.

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

В исследованиях на постмаркетинговом этапе был выявлен ряд НЯ, которые не были обнаружены во время исследований II/III фазы [86,87]. Поскольку эти НЯ получены из баз данных о репортировании побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить реальную частоту их возникновения и определить причинно-следственную связь невозможно. Были выявлены: нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности тяжелой степени, включая DRESS (*Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями]) и случаи печеночной недостаточности; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: фатальные случаи токсического эпидермального некролиза и SJS [1,23].

Высокая эффективность и хорошая переносимость этравирина у пациентов, получавших АРТ, подтверждена данными реальной клинической практики даже в случае применения схем без бустированных ИП. В работе Allavena С. и соавт. (2016) в исследуемую популяцию вошли все пациенты из французской когорты Dat’AIDS, получающие АРТ по схеме на основе этравирина после вирусологической неудачи или в качестве поддерживающей терапии, с или без бустированных ИП. В исследование было включено 2006 пациентов (n = 1014 (51%) с вирусологической неудачей; n = 992 (49%) на поддерживающей терапии). Через год лечения доля пациентов с РНК ВИЧ <50 копий / мл составляла 71,7% (72,0% и 71,1% с бустированными ИП или без таковых) в группе с вирусологической неудачей в анамнезе и 90,5% (85,0% и 92,3% с бустированными ИП или без таковых) в группе АРТ. Из-за развития НЯ прекратили прием этравирина 23,9% пациентов (21,5% с вирусологической неудачей в анамнезе; 29,5% на поддерживающей терапии). Неэффективность проводимой терапии была выявлена у 15,2% (16,2% с вирусологической неудачей в анамнезе; 7,4% на поддерживающей терапии).

В пилотном двойном-слепом рандомизированном плацебо контролируемом многоцентровом исследовании оценили влияние перехода с эфавиренза на этравирин и влияние перехода на выраженность симптомов со стороны ЦНС у пациентов со стабильной вирусологической супрессией, находящихся на эфавиренз-содержащей АРТ. В исследование включено 38 пациентов, которые рандомизированы в группы немедленного и отложенного переключения (20/18 чел.). В течение 12 недель пациенты получали АРТ в режиме 2 НИОТ /эфавиренз/ этравирин -плацебо (группа отложенного переключения) или 2 НИОТ / этравирин / эфавиренз -плацебо (группа немедленного переключения), затем следовала 12-недельная открытая фаза, в течение которой все пациенты получали 2 НИОТ в сочетании с этравирином. На момент включения в исследование НЯ со стороны ЦНС были схожими у пациентов обеих групп. В группе немедленного переключения полностью закончили участие в исследовании 19 пациентов, в группе отложенного переключения - 13 пациентов. Медиана количества CD4+ - лимфоцитов в группах немедленного и отложенного переключения составила 444 и 498 клеток / мл соответственно. В результате исследования было показано, что доля пациентов, испытывающих НЯ со стороны ЦНС 2 – 4 степени в группе немедленного переключения снизилась с 90% в начале исследования до 60% на 12 неделе (p = 0,041). В группе отложенного переключения количество НЯ со стороны ЦНС 2 – 4 степени через 12 недель терапии значимо не изменилось: 88,9% исходно vs 81,3% на 12 неделе [80].

Через 24 недели наблюдения комбинированное (в обеих группах) снижение доли пациентов с НЯ со стороны ЦНС 2 - 4 степени, получавших 2 НИОТ в сочетании с этравирином в течение 12 недель, было статистически значимым, как в целом для всех НЯ со стороны ЦНС 2 – 4 степени, так и в отношении отдельных симптомов: бессонницы, необычных сновидений и нервозности (p = 0,009, 0,016, 0,001 и 0,046, соответственно). У всех участников исследования терапия поддерживала вирусологическую супрессию (ВИЧ-РНК <50 копий/мл) и достигала иммунологической эффективности: через 24 недели наблюдения количество CD4+ - лимфоцитов составляло 593 и 607 клеток/мл в группе немедленного и отложенного переключения соответственно. У двух участников были выявлены новые нежелательные явления 3 – 4 степени тяжести (в группе отложенного переключения: метеоризм 3 степени на эфавивренз; в группе немедленного переключения: острая вирусная инфекция 4 степени на этравирин (СНЯ) [80].

## Список литературы

1. Product Monograph INTELENCE® etravirine tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg. Janssen Inc. Date of Revision: May 17, 2017.

2. Havens JP, Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Etravirine: An Updated Review. Clin Pharmacokinet. 1 февраль 2020 г.;59(2):137–54.

3. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #022187 [Интернет]. [цитируется по 22 август 2022 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022187TOC.cfm

4. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine - PubMed [Интернет]. [цитируется по 22 август 2022 г.]. Доступно на: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19725591/

5. Annaert P Determination of the in vitro transport characteristics of TMC125, evaluation of the possible role of p-glycoprotein in TMC125 transport and assessment of possible inhibition of p-glycoprotein activity by TMC125: a study in Caco-2 monolayers. Nonclinical pharmacokinetics report, study no. TMC125-NC183 (FK4784). Beerse: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development; 2004.

6. Schöller-Gyüre M, Boffito M, Pozniak AL, Leemans R, Kakuda TN, Woodfall B, и др. Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine. Pharmacotherapy. октябрь 2008 г.;28(10):1215–22.

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению для препарата Интеленс®. Версия от 03.02.2021. Регистрационное удостоверение ЛП-006200 от 12.05.2020, ООО “Джонсон & Джонсон”, Росссия. 2021.

8. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, De Smedt G, и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. Antivir Ther. 2008 г.;13(5):655–61.

9. Sandkovsky U, Swindells S, Moore R, Acosta EP, Fletcher CV. Acceptable plasma concentrations of raltegravir and etravirine when administered by gastrostomy tube in a patient with advanced multidrug-resistant human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy. февраль 2012 г.;32(2):142–7.

10. Havens JP, Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Etravirine: An Updated Review. Clin Pharmacokinet. февраль 2020 г.;59(2):137–54.

11. Janssen Pharmaceutical Companie. Intelence. Tablets: 25 mg, 100 mg, and 200 mg. Summary of product characteristics [Интернет]. 2019 [цитируется по 14 октябрь 2021 г.]. Доступно на: https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INTELENCE-pi.pdf

12. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, и др. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. декабрь 2004 г.;48(12):4680–6.

13. Kakuda T, Sekar V, Vis P, Coate B, Ryan R, Anderson D, и др. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Darunavir and Etravirine in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Patients in the Gender, Race, and Clinical Experience (GRACE) Trial. AIDS Res Treat. 2012 г.;2012:186987.

14. Nguyen A, Rossi S, Croteau D, Best BM, Clifford D, Collier AC, и др. Etravirine in CSF is highly protein bound. J Antimicrob Chemother. май 2013 г.;68(5):1161–8.

15. Tiraboschi JM, Niubo J, Vila A, Perez-Pujol S, Podzamczer D. Etravirine concentrations in CSF in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. июнь 2012 г.;67(6):1446–8.

16. Patterson K, Jennings S, Falcon R, Mrus J, Kashuba A. Darunavir, ritonavir, and etravirine pharmacokinetics in the cervicovaginal fluid and blood plasma of HIV-infected women. Antimicrob Agents Chemother. март 2011 г.;55(3):1120–2.

17. Clavel C, Peytavin G, Tubiana R, Soulié C, Courbon E, Crenn-Hebert C, и др. Etravirine concentrations in the cervicovaginal compartment in HIV-1-infected women receiving etravirine-containing antiretroviral therapy: DIVA 02 study. Antimicrob Agents Chemother. июль 2012 г.;56(7):4018–20.

18. Brown KC, Patterson KB, Jennings SH, Malone SA, Shaheen NJ, Asher Prince HM, и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of darunavir plus ritonavir and etravirine in semen and rectal tissue of HIV-negative men. J Acquir Immune Defic Syndr. 1 октябрь 2012 г.;61(2):138–44.

19. Raoof A, Mannens G, Mamidi R. In vivo metabolism and mass balance of the anti-HIV compound TMC125 in laboratory animals and healthy volunteers. In San Antonio; 2006. p. abstract no. M1342.

20. Scholler-Gyure M, Raoof A, Mannens G, others. Mass-balance of 14C-labelled TMC125 in healthy volunteers [abstract no. 78]. In: 8th International Workshop of Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. p. 16–8.

21. Smeulders L. Overview of the antiviral activities of TMC125 metabolites on a panel of NNRTI viruses. Tibotec research report no. CB-SR-2004-00052-AVE-NNRTI. Mechelen: Tibotec; 2005.

22. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, De Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. Clin Pharmacokinet. 2009 г.;48(9):561–74.

23. European Medicines Agency INTELENCE®Summary of Product Characteristic. 2008.Doc.Ref.: EMEA/CHMP/43952/2008.

24. Schöller-Gyüre M, Kakuda T, De Smedt G, Woodfall B, Lachaert R, Beets G, et al. Pharmacokinetics of TMC125 in once-and twice-daily regimens in HIV-1-negative volunteers. In: Tthe 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago, September [Internet]. 2007. p. A-1427.

25. Schöller-Gyüre M, Kakuda T, De Smedt G, Woodfall B, Lachaert R, Beets G, и др. Pharmacokinetics of TMC125 in once-and twice-daily regimens in HIV-1-negative volunteers. В: Tthe 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago, September

26. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, Vis P, Schöller-Gyüre M, Peeters MP, и др. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. Clin Pharmacol Ther. ноябрь 2010 г.;88(5):695–703.

27. Kakuda TN, Brochot A, Green B, Nijs S, Vis P, Opsomer M, и др. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Etravirine in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Children and Adolescents in PIANO. J Clin Pharmacol. ноябрь 2016 г.;56(11):1395–405.

28. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, De Smedt G, Woodfall B, Berckmans C, Peeters M, и др. Effects of hepatic impairment on the steady-state pharmacokinetics of etravirine 200 mg BID: an open-label, multiple-dose, controlled Phase I study in adults. Clin Ther. февраль 2010 г.;32(2):328–37.

29. Kakuda TN, Van Solingen-Ristea RM, Onkelinx J, Stevens T, Aharchi F, De Smedt G, и др. The effect of single- and multiple-dose etravirine on a drug cocktail of representative cytochrome P450 probes and digoxin in healthy subjects. J Clin Pharmacol. апрель 2014 г.;54(4):422–31.

30. Schneider L, Ktorza N, Fourati S, Assoumou L, Courbon E, Caby F, и др. Switch from etravirine twice daily to once daily in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-resistant HIV-infected patients with suppressed viremia: the Monetra study. HIV Clin Trials. октябрь 2012 г.;13(5):284–8.

31. Lubomirov R, Arab-Alameddine M, Rotger M, Fayet-Mello A, Martinez R, Guidi M, и др. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of etravirine in HIV-1 infected individuals. Pharmacogenet Genomics. январь 2013 г.;23(1):9–18.

32. Ter Heine R, Mulder JW, van Gorp ECM, Wagenaar JFP, Beijnen JH, Huitema ADR. Intracellular and plasma steady-state pharmacokinetics of raltegravir, darunavir, etravirine and ritonavir in heavily pre-treated HIV-infected patients. Br J Clin Pharmacol. май 2010 г.;69(5):475–83.

33. US FDA. Clinical and cross-discipline team leader review/addendum. NDA#22187/Supplement 024 [Интернет]. 2018 [

34. MacBrayne SE, Rutstein R, Yogev R. ETRAVIRINE PHARMACOKINETICS IN TREATMENT-EXPERIENCED CHILDREN AGES 1-. В: CROI Conference [Интернет]. Boston, Massachusetts; 2018 [цитируется по 26 ноябрь 2021 г.]. с. Abstr. number 465. Доступно на: https://www.croiconference.org/abstract/etravirine-pharmacokinetics-treatment-experienced-children-ages-1/

35. Königs C, Feiterna-Sperling C, Esposito S, Viscoli C, Rosso R, Kakuda TN, и др. Pharmacokinetics and short-term safety and tolerability of etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children and adolescents. AIDS. 20 февраль 2012 г.;26(4):447–55.

36. European Medicines Agency. Intelence. Summary of product characteristics [2018

37. IMPAACT. P1090 / Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Etravirine / A Phase I/II, Open-Label Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Etravirine (ETR) in Antiretroviral Experienced HIV-1 Infected Infants and Children, Aged >= 2 Months to < 6 Years | [Интернет]. [цитируется по 12 март 2021 г.]. Доступно на: https://www.impaactnetwork.org/studies/p1090

38. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, и др. TMC125, a Novel Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active against Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1. Antimicrob Agents Chemother. декабрь 2004 г.;48(12):4680–6.

39. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению для препарата Интеленс®. Версия от 03.02.2021. Регистрационное удостоверение ЛП-006200 от 12.05.2020, ООО «Джонсон & Джонсон», Росссия. 2021.

40. Belkhir L, Elens L, Zech F, Panin N, Vincent A, Yombi JC, и др. Interaction between Darunavir and Etravirine Is Partly Mediated by CYP3A5 Polymorphism. PLoS One. 2016 г.;11(10):e0165631.

41. Green B, Crauwels H, Kakuda TN, Vanveggel S, Brochot A. Evaluation of Concomitant Antiretrovirals and CYP2C9/CYP2C19 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Etravirine. Clin Pharmacokinet. май 2017 г.;56(5):525–36.

42. Schöller-Gyüre M, Kakuda T, De Smedt G, Woodfall B, Berckmans C, Peeters M, и др. Pharmacokinetics of TMC125 in HIV-negative volunteers with mild and moderate hepatic impairment. В: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. с. 17–20.

43. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RMW. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet. январь 2011 г.;50(1):25–39.

44. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, De Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. Clin Pharmacokinet. 2009 г.;48(9):561–74.

45. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RMW. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet. январь 2011 г.;50(1):25–39.

46. Zembruski NCL, Haefeli WE, Weiss J. Interaction potential of etravirine with drug transporters assessed in vitro. Antimicrob Agents Chemother. март 2011 г.;55(3):1282–4.

47. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у детей 2020 (проект) [Интернет]. Министерство Здравоохранения Российской Федерации; 2020. Доступно на: http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-detej-2020/

48. OARAC. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV

49. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines (version 10.0)

50. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RMW. Clinical perspective on antiretroviral drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine. Antivir Ther. 2010 г.;15(6):817–29.

51. Dt J, L E, J C. Etravirine: the renaissance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Expert opinion on pharmacotherapy [Интернет]. декабрь 2008 г.

52. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Microbiology Review(s). NDA 22-187. [Интернет]. 2022

53. Alfedi G, Luffarelli R, Condò I, Pedini G, Mannucci L, Massaro DS, и др. Drug repositioning screening identifies etravirine as a potential therapeutic for friedreich’s ataxia. Mov Disord. март 2019 г.;34(3):323–34.

54. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020.

55. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у детей. 2020.

56. British HIV Association (BHIVA) guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1. 2022.

57. World Health Organization publishes new Consolidated HIV guidelines for prevention, treatment, service delivery & monitoring - news release. 2021.

58. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. 2021.

59. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part I.

60. Drug Approval Package: Intelence (Etravirine) NDA #02218. Pharmacology Review(s) Drug Approval Package: Etravirine. NDA 22-187. Part II.

61. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, и др. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS. 13 ноябрь 2009 г.;23(17):2289–300.

62. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, и др. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 7 июль 2007 г.;370(9581):39–48.

63. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, и др. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 7 июль 2007 г.;370(9581):29–38.

64. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials - PubMed [Интернет]. [цитируется по 23 август 2022 г.]. Доступно на: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710593/

65. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, и др. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. Antivir Ther (Lond). 2010 г.;15(7):1045–52.

66. Clumeck N, Cahn P, Molina JM, Mills A, Nijs S, Vingerhoets J, и др. Virological response with fully active etravirine: pooled results from the DUET-1 and DUET-2 trials. Int J STD AIDS. ноябрь 2010 г.;21(11):738–40.

67. Trottier B, Di Perri G, Madruga JV, Peeters M, Vingerhoets J, Picchio G, и др. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. HIV Clin Trials. август 2010 г.;11(4):175–85.

68. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Moltó J, Paredes R, Sirera G, и др. Randomised study to assess the efficacy and safety of once-daily etravirine-based regimen as a switching strategy in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing regimen. Etraswitch study. PLoS One. 2014 г.;9(2):e84676.

69. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, и др. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis. 1 ноябрь 2009 г.;49(9):1441–9.

70. Ruane PJ, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, и др. The Intelence aNd pRezista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. HIV Med. май 2015 г.;16(5):288–96.

71. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulié C, Martinez E, Béniguel L, и др. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. J Antimicrob Chemother. 1 сентябрь 2019 г.;74(9):2742–51.

72. Floris-Moore MA, Mollan K, Wilkin AM, Johnson MA, Kashuba AD, Wohl DA, и др. Antiretroviral activity and safety of once-daily etravirine in treatment-naive HIV-infected adults: 48-week results. Antivir Ther. 2016 г.;21(1):55–64.

73. Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, Durant J, Rey D, Schmidt W, и др. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naive patients in the randomized, double-blind SENSE trial. J Antimicrob Chemother. март 2012 г.;67(3):685–90.

74. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, и др. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet. 28 июнь 2014 г.;383(9936):2222–31.

75. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer D, Tebas P, и др. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 4 ноябрь 2017 г.;390(10107):2063–72.

76. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, и др. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 5 сентябрь 2009 г.;374(9692):796–806.

77. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, и др. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. Lancet HIV. декабрь 2017 г.;4(12):e536–46.

78. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, и др. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 7 ноябрь 2013 г.;369(19):1807–18.

79. Janssen Pharmaceutical Companie. INTELENCE (etravirine) tablets, for oral use. Highlights of prescribing information. [Интернет]. 2019. Доступно на: https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INTELENCE-pi.pdf

80. Tudor-Williams G, Cahn P, Chokephaibulkit K, Fourie J, Karatzios C, Dincq S, и др. Etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected children and adolescents: 48-week safety, efficacy and resistance analysis of the phase II PIANO study. HIV Med. октябрь 2014 г.;15(9):513–24.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат этравирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ETR, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата этравирина. Поскольку лекарственный препарат DT-ETR является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований этравирина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Этравирин – ННИОТ, который проявляет высокую противовирусную активность в отношении ВИЧ, в том числе против многих штаммов вируса, устойчивых к другим ННИОТ. Механизм противовирусного действия этравирина связан со специфичным ингибированием RT (обратная транскриптаза) ВИЧ.

Противовирусная активность этравирина подтверждена *in vitro* в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах / макрофагах человека. При этом этравирин характеризуется низким потенциалом развития резистентности ВИЧ.

Доклинические исследования фармакодинамических взаимодействий этравирина показали отсутствие антагонизма с другими АРВП *in vitro*. Наблюдалось усиление противовирусной активности этравирина в отношении ВИЧ при совместном применении *in vitro* с другими ННИОТ, ИП, ИИ, ИС, НИОТ. Важное клиническое значение может иметь усиление антикоагулянтной активности варфарина при совместном применении с этравирином, что было установлено в *in vivo* исследовании на крысах).

Фармакокинетические исследования на животных показали, что при пероральном применении этравирин обладает низкой биодоступностью и плохо всасывается через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови животных достигается в среднем в течение 4 часов, Период полувыведения (T1/2) составляет от 5 до 15 часов. Для этравирина *in vitro* характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови. *In vivo* у крыс этравирин быстро распределяется в тканях, самые высокие концентрации обнаруживаются в ЖКТ, печени и надпочечниках, а самые низкие – в крови, плазме, мозге, легких и костях, этравирин не аккумулируется в тканях. Метаболизм этравирина у человека отличается от метаболизма животных отсутствием фазы II, поэтому ряд метаболитов, обнаруживаемых у животных, отсутствуют у человека. Большая часть этравирина выводится в неизменном виде с фекалиями, в то время как экскреция почками и с желчью минимальна.

На метаболизм этравирина *in vitro* оказывают влияние другие АРВП путем ингибирования CYP450 опосредованного метаболизма этравирина. Так как этравирин является ингибитором CYP2C9 и CYP2C19, одновременное его применение с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием данных изоферментов, может повышать их концентрацию в плазме крови. При исследовании влияния этравирина на фармакокинетику варфарина установлено, что этравирин в 3 раза увеличивал клиренс и объем распределения S варфарина, вследствие чего влияние варфарина на международное нормализованное отношение (МНО) значительно увеличивалось в присутствии этравирина.

Токсикологические исследования этравирина проводились на мышах, крысах, кроликах и собаках. При однократном пероральном применении этравирина в диапазоне доз до 1000 мг/кг у мышей и крыс не наблюдалось побочных действий. У собак в остром эксперименте с постепенной эскалацией дозы до 350 мг/кг/сутки также отсутствовали токсические эффекты этравирина. В исследованиях хронической токсичности у мышей, крыс, кроликов и собак этравирин не оказывал значимого влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную системы, ЦНС. Однако, этравирин проявлял дозозависимое гепатотоксическое действие, которое носило более выраженный характер у грызунов. У собак гепатотоксичность этравирина проявлялась при более высоких дозах.

Этравирин не проявлял генотоксических свойств и не оказывал значимого влияния на репродуктивную и онтогенетическую токсичность у животных. Этравирин не проявлял канцерогенных свойств у крыс и самцов мышей, однако, у самок мышей наблюдалось увеличение случаев гепатоцеллюлярных аденом и карцином. Статистически значимое увеличение частоты других доброкачественных или злокачественных новообразований у грызунов отсутствовало. Этравирин не проявлял иммунотоксических свойств, о чем свидетельствовали результаты иммунологических, гематологических исследований и исследований основных лимфоидных органов. *In vitro* этравирин продемонстрировал отсутствие цитотоксичности.

При исследовании местной переносимости этравирин оказывал небольшое раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, но не проявлял кожно-сенсибилизирующего, кожно- раздражающего или фототоксического действия.

Содержание в субстанции этравирина примесей и остаточных растворителей соответствует регламентируемым нормам.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что этравирин имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат DT-ETR, таблетки, (АО «Р-Фарм», Россия) является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Интеленс®. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Препарат DT-ETR продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Интеленс® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Интеленс®, и рекомендовать препарат DT-ETR для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата этравирина Интеленс® был зарегистрирован в РФ 17.03.2014. Этравирин – ННИОТ второго поколения, который зарегистрирован для лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей в возрасте от 2 лет.

Так как препарат DT-ETR (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат этравирина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах этравирина у человека, полученные в исследованиях препарата Интеленс®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ETR пока не проводилось.

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1 второго поколения. Этравирин в 2008 году был одобрен для лечения взрослых с резистентностью к нескольким классам АРВП по результатам рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (КИ; DUET-1 и DUET-2), в которых продемонстрировал свое превосходство в сочетании с оптимизированным фоновым режимом у пациентов с тройной устойчивостью по сравнению с плацебо (61% vs. 40% с вирусной нагрузкой <50 копий/мл). Недавно, на основании результатов КИ I и II фаз (PIANO) у детей, этравирин был одобрен для использования у детей в возрасте 6 - 18 лет, достигших вирусологической супрессии на стабильной схеме лопинавир/ритонавир. В мае 2020 года препарат Интеленс® (этравирин), таблетки 25 и 100 мг, зарегистрирован в России для лечения ВИЧ у детей с 6 лет, ранее получавших АРВП, а в феврале 2021 г – для лечения ВИЧ у детей с 2 лет, которые ранее получали АРВП. В основу расширения показаний для применения этравирина легли результаты клинического исследования эффективности / безопасности / переносимости этравирина в педиатрической популяции 1 – 6 лет (IMPAACT P1090 I/II фазы).

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих этравирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 взрослых и детей с опытом предшествующей терапии была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность эбравирина в составе комбинированной высокоэффективной АРТ подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Ежедневный пероральный прием этравирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения этравирина продемонстрирована результатами двух основных регистрационных исследований – DUET 1 и DUET 2 (TMC125-C206 и TMC125-C216), в которых этравирин эффективно снижал вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии и вирусологической неудачей в анамнезе (≥ 1 мутации резистентности ННИОТ; анализ на 48, 96 неделе терапии). Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 48 неделе достигнута у 60% пациентов, получавших этравирин, и 38%, получавших плацебо, на фоне базовой АРТ; у 71% и 46% пациентов, соответственно, вирусная нагрузка была менее 400 копий /мл; средний прирост CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем – 96 клеток/мкл и 68 клеток/мкл, соответственно. По данным 96-недельного объединенного анализа, доля участников, поддерживающих вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ <50 копий/мл), была значительно выше в группе этравирина по сравнению с плацебо (57% vs. 36%; p <0,0001), независимо от исходных характеристик включенных в исследование пациентов. В педиатрическом исследовании PIANO при включении в схему терапии этравирина на 48 неделе 57 из 101 (56%) участников достигли вирусологической супрессии (РНК ВИЧ <50 копий/мл, ITT-популяция). Вновь возникшая резистентность к ННИОТ была обнаружена у 18 из 30 (60%) детей без вирусологической супрессии в прошлом, среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C (n = 8).

В общей сложности 1093 пациентов получали этравирин-содержащие схемы АРТ (в исследованиях IIB и III фазы); из их 861 пациент принимали этравирин не менее 24 недель и 279 – не менее 48 недель. В объединенный анализ DUET (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования TMC125-C206 и TMC125-C216) вошло в общей сложности 599 ВИЧ-инфицированных, получавших этравирин (200 мг 2 раза в день), и 604 пациента, получавших плацебо. По данным объединенного анализа исследований DUET средняя продолжительность приема этравирина и плацебо составила 52,3 и 51,0 нед. соответственно. Наиболее распространенными НЯ (частота ≥10%) у пациентов, получавших этравирин, выявленными в рамках клинических исследований DUET, были: диарея (15,0% vs. 20,4% в группе плацебо), тошнота (13,9% vs. 11,1%) и сыпь (10,0% vs. 5,5%). Кожная сыпь (любой тип) развивалась у 17,0% пациентов, получавших этравирин (vs. 9,4% в группе плацебо). В объединенном анализе регистрационных рандомизированных двойных слепых исследований III фазы DUET-1 и DUET-2 показатель отмены препарата по причине возникновения побочных реакций составил 5,2% и 2,6% участников в группе этравирин и плацебо соответственно.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения исследуемого воспроизведенного препарата этравирин (название) (МНН: этравирин), таблетки 100 мг и 200 мг как и оригинального препарата Интеленс®, таблетки 100 мг и 200 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия ) ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов этравирин Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях этравирин и при 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  имунной системы | Часто | Гиперчувствительность к препарату |
| Нечасто | Синдром восстановления иммунитета |
| Нарушения метаболизма и питания | Часто | Сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия |
| Психические нарушения | Часто | Тревожность, бессонница, нарушения сна |
| Нечасто | Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения |
| Нарушения со стороны нервной систем | 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 лабиринт | Нечасто | Вертиго |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | Инфаркт миокарда |
| Нечасто | Фибрилляция предсердий, стенокардия |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто | Гипертензия |
| Редко | Геморрагический инсульт |
| 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, увеличение уровня липазы, увеличение уровня амилазы в крови |
| Нечасто | Панкреатит, кровавая рвота, позывы на рвоту |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто | Увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), увеличение уровня 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 | Ангионевротический отёкa , отёк лица, гипергидроз |
| Редко | Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема |
| Очень редко | Токсический эпидермальный некролиза , DRESS-синдромb |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Часто | Почечная недостаточность, увеличение уровня креатинина в крови |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Нечасто | Гинекомастия |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Часто | Утомляемость |
| Нечасто | Заторможенность |

В исследованиях на постмаркетинговом этапе был выявлен ряд НЯ, которые не были обнаружены во время исследований II/III фазы. Поскольку эти НЯ получены из баз данных о репортировании побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить реальную частоту их возникновения и определить причинно-следственную связь невозможно. Были выявлены: нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности тяжелой степени, включая DRESS (*Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями]) и случаи печеночной недостаточности. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: фатальные случаи токсического эпидермального некролиза и SJS. Однако, в целом, в исследованиях на постмаркетинговом этапе препараты этравирин продемонстрировали безопасность и переносимость, сопоставимую с первичной оценкой на разных популяциях пациентов. Препараты этравирина хорошо переносились и характеризовались благоприятным профилем безопасности, как в клинических исследованиях, так и в составе комбинированной АРТ.

Учитывая, что лекарственный препарат DT-ETR, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат этравирина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Интеленс®, таблетки (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-ETR является положительным.

В планируемом исследовании по протоколу № CJ05630128 каждый доброволец получит по 2 приема этравирина в разовой дозе 200 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся ранее при однократном применении препаратов этравирина здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности этравирина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с этравирином, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, ЛПНП, триглицериды, липаза, амилаза, АСТ, АЛТ, ГГТ, креатинин) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.[[2]](#footnote-2) С целью обеспечения максимальной безопасности применения этравирина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению этравирина у женщин, в частности лактация, или требующие особых мер предосторожности – беременность. Для предотвращения приема этравирина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом этравирина. Также тест на беременность будет выполнен на 29(±ё) день исследования, соответствующий периоду наблюдения, с целью подтверждения ненаступления беременности в течение исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

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

### 5.3.2. 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).

**С осторожностью:**

* Пожилые пациенты.
* Беременность (см. раздел 5.3.3).
* Паценты, одновременно инфицированные вирусом гепатита B и/или вирусом гепатита С.
* Пациенты с нарушением функции печени средней степени (класс B 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: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин, рилпивирин); ингибиторы протеазы без одновременного приема низкой дозы ритонавира (нелфинавир, индинавир); маравирок (при совместном применении с фосампренавиром и ристонавиром); комбинация типранавир/ритонавир; ингибиторы протеазы при совместнос 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, пропафенон, хинидин, дексаметазон (системно), циклоспорин, сиролимус, такролимус, рифабутин (в сочетании с бустированный ингибитором протеазы).

### 5.3.3. 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.

**Грудное вскармливание**

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 ферильность человека. В исследованиях у крыс не было выявлено влияния на спаривание или фертильность.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

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

*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 (Таблица 5-3). Препарат этравирин следует принимать перорально после еды.

**Таблица 5-3.** Рекомендованные дозы препарата этравирин для детей 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 кг 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 кг 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 |
| От ≥ 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 этравирина 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 4х часов после приема препарата, следует принять новую дозу этравирина как можно скорее после еды. Если пациентв вырвало более чем через 4 часа после приема препарата, ему не требуется принимать новую дозу до следующей запланированной.

**Применение у особых групп пациентов**

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

*Пожилые пациенты*

Имеется ограниченная информация о лечении препаратом этравирин пациентов в возрасте ≥ 65 лет, таким образом, применять препарат у этой группы пациентов следует с осторожностью***.***

*Дети*

Препарат этравирин не должен применяться у детей младше 2 лет.

### 5.3.5. Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

Наиболее частыми побочными эффектами (частота >10%) любой степени тяжести, отмеченными при применении этравирина, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. Наиболее частым побочным эффектом, приводящим к отмене терапии, была сыпь.

**Краткое описание профиля безопасности**

Побочные эффекты у пациентов, получавших этравирин, представлены в Таблице 5-2. Побочные действия перечислены в зависимости от системно-органного класса и частоты. В рамках каждой категории частоты побочные эффекты представлены в порядке снижения серьёзности. Частоты возникновения побочных эффектов определены как очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 — <1/10), нечасто (≥1/1000 — <1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000) и очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 5-2.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях этравирина при 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  имунной системы | Часто | Гиперчувствительность к препарату |
| Нечасто | Синдром восстановления иммунитета |
| Нарушения метаболизма и питания | Часто | Сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия |
| Психические нарушения | Часто | Тревожность, бессонница, нарушения сна |
| Нечасто | Спутанность сознания, дезориентация, ночные кошмары, нервозность, патологические сновидения |
| Нарушения со стороны нервной систем | 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 лабиринт | Нечасто | Вертиго |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | Инфаркт миокарда |
| Нечасто | Фибрилляция предсердий, стенокардия |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто | Гипертензия |
| Редко | Геморрагический инсульт |
| 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, увеличение уровня липазы, увеличение уровня амилазы в крови |
| Нечасто | Панкреатит, кровавая рвота, позывы на рвоту |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто | Увеличение уровня АЛТ, увеличение уровня 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 | Ангионевротический отёкa , отёк лица, гипергидроз |
| Редко | Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема |
| Очень редко | Токсический эпидермальный некролиза , DRESS-синдромb |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Часто | Почечная недостаточность, увеличение уровня креатинина в крови |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Нечасто | Гинекомастия |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Часто | Утомляемость |
| Нечасто | Заторможенность |

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

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.

**Лечение**

Терапия передозировки препаратом этравирин 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.

### 5.3.7. 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 этравирина 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 этравирина 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 так же 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 5-3. Эта таблица не является всеобъемлющей.

**Таблица 5-3.** Взаимодействия между этравирином и сопутствующими лекарственными средствами.

| **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** | | |
| *Нуклеотидные / нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)* | | |
| Диданозин 400 мг 1 раз в сутки | Диданозин AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) Cmin н/о Cmax ↔ 0,91 (0,58-1,42) Этравирин AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) Cmin ↔ 1,05 (0,93-1,18) Cmax ↔ 1,16 (1,02-1,32) | Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики диданозина и этравирина. Этравирин и диданозин могут применяться без коррекции доз. |
| Тенофовира Дизопроксил 245 мг 1 раз в суткиb | Тенофовир AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) Cmin ↑ 1,19 (1,13-1,26) Cmax ↑ 1,15 (1,04-1,27) Этравирин AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) Cmin ↓ 0,82 (0,73-0,91) Cmax ↓ 0,81 (0,75-0,88) | Не наблюдалось значительного влияния на параметры фармакокинетики тенофовира и этравирина. Этравирин 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 применятья с этими НИОТ без коррекции доз. |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)* | | |
| Эфавиренз Невирапин Рилпивирин | Продемонстрировано, что комбинирование двух ННИОТ не приносит дополнительной пользы. При совместном применении этравирина с эфавирензом или невирапином может наблюдаться значительное снижение концентрации этравирина в плазме и потеря терапевтического эффекта этравирина. Совместное применение этравирина и рилпивирина может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазе и потере его терапевтического эффекта. | Этравирин не рекомендуется применять совместно с другими ННИОТ. |
| *Ингибиторы протеазы ВИЧ, не бустированные (т.е. без совместного применения ритонавира в низкой дозе)* | | |
| Индинавир | При совместном применении этравирина с ининавиром может отмечаться значительное снижение концентрации индинавира в плазме и потеря его терапветисеского эффекта. | Этравирин не рекомендуется применять совместно с индинавиром. |
| Нелфинавир | Взаимодействие не изучалось. Ожидается, что эхтравирин повыси концентрацию нелфинавира в плазме. | Этравирин не рекомендуется применять совместно с нелфинавиром. |
| *Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром в низких дозах* | | |
| Атазановир Ринотавир 300 / 100 мг 1 раз в сутки | Атазанавир AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) Cmin ↓ 0,62 (0,55-0,71) Cmax ↔ 0,97 (0,89-1,05) Этравирин AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) Cmin ↑ 1,26 (1,12-1,42) Cmax ↑ 1,30 (1,17-1,44) | Этравирин и комбинация атазанавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз. |
| Дарунавир / ритонавир 600 / 100 мг 2 раза в сутки | Дарунавир AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) Cmin ↔ 1,02 (0,90-1,17) Cmax ↔ 1,11 (1,01-1,22) Этравирин AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) Cmin ↓ 0,51 (0,44-0,61) Cmax ↓ 0,68 (0,57-0,82) | Этравирин и комбинация дарунавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз. |
| Фосампренаври / ритонавир 700 / 100 мг 2 раза в сутки | Аппренавир AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) Cmin ↑ 1,77 (1,39-2,25) Cmax ↑ 1,62 (1,47-1,79) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а | При совместном применении с этравирином может потребоваться снижение доз в комбинациях ампренавир/ритонавир и фосампренавир/ритонавир. Для снижения доз может рассматриваться применение раствора для приема внутрь. |
| Лопинавир / ритонавир В таблетках 400 / 100 мг 2 раза в сутки | Лопинавир AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) Cmin ↓ 0,80 (0,73-0,88) Cmax ↔ 0,89 (0,82-0,96) Этравирин AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) Cmin ↓ 0,55 (0,49-0,62) Cmax ↓ 0,70 (0,64-0,78) | Этравирин и комбинация лопинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз. |
| Саквинавир / ритонавир 1000 / 100 мг 2 раза в сутки | Саквинавир AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) Cmin ↓ 0,80 (0,46-1,38) Cmax ↔ 1,00 (0,70-1,42) Этравирин AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) Cmin ↓ 0,71 (0,58-0,87) Cmax ↓ 0,63 (0,53-0,75) | Этравирин и комбинация саквинавир/ритонавир могут применяться без коррекции доз. |
| Типранавир / ритонавир 500 / 100 мг 2 раза в сутки | Типравнавир AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) Cmin ↑ 1,24 (0,96-1,50) Cmax ↑ 1,14 (1,02-1,27) Этравирин AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) Cmin ↓ 0,18 (0,13-0,25) Cmax ↓ 0,29 (0.22-0,40) | Не рекомендуется совместное применение комбинации типранавир / ритонавир и этравирина. |
| *Ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные кобицистатом* | | |
| Атазанавир / кобицистат  Дарунавир / кобицистат | Взаимодействия не изучались. При совместном применении этравирина 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 этравирина с комбинацией атазанавир/кобицистат или комбинацией дарунавир/кобицистат. |
| *Блокаторы CCR5 рецепторов* | | |
| Маравирок 300 мг 2 раза в сутки | Маравирок AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) Cmin ↓ 0,61 (0,53-0,71) Cmax ↓ 0,40 (0,28-0,57) Этравирин AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) Cmin ↔ 1,08 (0,98-1,19) Cmax ↔ 1,05 (0,95-1,17) | Рекомендованная доза маравирока при совместном применении с этравирином в присуствии ингибиторов протеазы составляет 150 мг 2 раза в сутки, за исключением комбинации фосампренавир/ритонавир, применять которую в комбинации с маравироком не рекомендуется. Коррекция дозы этраврина не требуется. |
| Маравирок Дарунавир / ритонавир 150 / 600 / 100 мг 2 раза в сутки | Маравирок\* AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) Cmin ↑ 5,27 (4,51-6,15) Cmax ↑ 1,77 (1,20-2,60) ⁎ По сравнению с маравироком 150 мг 2 раза в сутки |
| *Ингибиторы слияния* | | |
| Энфувиртид 90 мг 2 раза в сутки | Этравирин\* AUC ↔ а C0h ↔ а Концентрация энфувиртиа не изучалась, влияния не ожидается. \*По данным анализа популяционной фармакокинетики. | При совместном применении этравирина и энфувиртида взаимодействия не ожидается. |
| *Ингибиторы интегразы ВИЧ* | | |
| Долутегавир 50 мг 1 раз в сутки | Долутегавир AUC ↓ 0,29 (0,26-0,43) Cmin ↓ 0,12 (0,09-0,16) Cmax ↓ 0,48 (0,43-0,54) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а | Этравирин значительно снижает концентрацию долутегавира в плазме. Влияние этравирина на концентрацию долутегавира в плазме снижалось посредством совместного применения комбинации дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир, и предполагается, что оно также может снижаться под воздействием комбинаци атазанавин/ритонавир. Этравирин можно применять в комбинации с долутегавиром только в случае одновременного приенения комбинаций: атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир. Такие комбинации можно применять без коррекции дозы. |
| Долутегавир + дарунавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 600 / 100 мг 2 раза в сутки | Долутегавир AUC ↑ 0,75 (0,69-0,81) Cmin ↓ 0,63 (0,52-0,77) Cmax ↓ 0,88 (0,78-1,00) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а |
| Долутегавир + лопинавир / ритонавир 50 мг 1 раз в сутки + 400 / 100 мг 2 раза в сутки | Долутегавир AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) Cmin ↑ 1,28 (1,13-1,45) Cmax ↔ 1,07 (1,02-1,13) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а |
| Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки | Ралтегравир AUC ↓ 0,90 (0,68-1,20) Cmin ↓ 1,28 (1,13-1,45) Cmax ↓ 1,07 (1,02-1,13) Этравирин AUC ↔ 1,10 (1,03-1,18) Cmin ↔ 1,17 (1,10-1,26) Cmax ↔ 1,04 (0,97-1,12) | Этравирин и ралтегравир могут применяться без коррекции доз. |
| **АНТИАРИТИМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Дигоксин 0,5 мг однократно | Дигоксин AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) Cmin ↓ н/о Cmax ↑ 1,19 (0,96-1,49) | Этравирин и дигоксин могут применяться без коррекции доз. Рекомендуется наблюдать за концентрацией дигоксина при одновременном применении с этравирином. |
| Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) МЕксилетин Пропафенон Хинидин | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет снижать концентрации этих антиаритмиечких препаратов в плазме. | Требуется соблюдать осторожность; по мере возможности рекомендуется наблюдать за концентрациями антиаритмических препаратов при совместном применении с этравирином. |
| **АНТИБИОТИКИ** | | |
| Азитромицин | Взаимодействие не изучалось. Учитывая путь выведения азитромицина с желчью, не предполагается лекарственных взаимодействий между азитромицином и этравирином. | Этравирин и азитромицин могут применяться без коррекции доз. |
| Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки | Кларитромицин AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) Cmin ↓ 0,47 (0,38-0,57) Cmax ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-гидроки-кларитромицин AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) Cmin ↔ 1,05 (0,90-1,22) Cmax ↑ 1,33 (1,13-1,56) Этравирин AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) Cmin ↑ 1,46 (1,36-1,58) Cmax ↑ 1,46 (1,38-1,56) | Концентрация кларитромицина в плазме снижалась под воздействием этравирина; однако, концентрация активного метаболита, 14-гидроки-кларитромицина, возрастала. Поскольку 14-гидроки-кларитромицин обладает сниженной активностью против Mycobacterium avium 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 этравирин будет повышать концентрацию варфарина в плазме. | При совместном применении варфарина и этравирина 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 однократно утром | Флуконазол AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Cmin ↔ 0,91 (0,84-0,98) Cmax ↔ 0,92 (0,85-1,00) Этравирин AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) Cmin ↑ 2,09 (1,90-2,31) Cmax ↑ 1,75 (1,60-1,91) | Этравирин и флуконазол могут применяться без коррекции доз. |
| Итраконазол Кетоконазол Позаконазол | Взаимодействие не изучалось. Проканазол, мощный ингибитор CYP3A4, может повышать концентрацию этравирина в плазме. Итраконазол и кетоконазол являются мощными ингибиторами, а так же субстратами CYP3A4. Совместное применение ираконазола или кетоконазола и этравирина может повышать концентрацию этравирина в плазме. В то же время концентрация итраконазола или кетоконазола может снижаться под воздействием этравирина. | Этравирин и эти противогрибковые средства могут применяться без коррекции доз. |
| Вориконазол 200 мг 2 раза в сутки | Вориконазол AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) Cmin ↑ 1,23 (0,87-1,75) Cmax ↓ 0,95 (0,75-1,21) Этравирин AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) Cmin ↑ 1,52 (1,41-1,64) Cmax ↑ 1,26 (1,16-1,38) | Этравирин и вориконазол могут применяться без коррекции доз. |
| **ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ** | | |
| Артеметер / люмефантрин 80 / 480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов. | Артеметер AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) Cmin ↓ 0,82 (0,67-1,01) Cmax ↓ 0,72 (0,55-0,94) Дигидроартемизинин AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) Cmin ↓ 0,83 (0,71-0,97) Cmax ↓ 0,84 (0,71-0,99) Люмефантрин AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) Cmin ↔ 0,97 (0,83-1,15) Cmax ↔ 1,07 (0,94-1,23) Этравирин AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) Cmin ↔ 1,08 (1,04-1,14) Cmax ↔ 1,11 (1,06-1,17) | При совместном применении этравирина и комбинации артеметер/люмефантрин требуется тщательное наблюдение за ответом на противомалярийную терапию, поскольку значительное снижение концентрации артеметера и его активного метаболита дигидроартемизинина в плазме может приводить к снижению противомалярийной эффективности. Коррекции дозы этравирина не требуется. |
| **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Рифампицин Рифапентин | Взаимодействие не изучалось. Рифампицин и рифапентин могут снижать концентрацию этравирина в плазме. Этравирин следуюет применять в комбинации с бустированным ингибитором протеазы. Совместное применение рифампицина и бустированных ингибиторов протеазы противопоказано. | Комбинация не рекомендуется. |
| Рифабутин 300 мг 1 раза в сутки | При совместном применении с бустированными ингибиторами протеазы:  Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. Согласно историческим данным можно ожидать снижения концентрации этравирина в плазмме, а так же повышения концентрации рифабутина и особенно 25-О-дезацетилрифабутина в плазме. Без совместного применения с бустированным ингибитором протеазы (что не является рекомендованым показанием к применению этравирина):  Рифабутин AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) Cmin ↓ 0,76 (0,66-0,87) Cmax ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) Cmin ↓ 0,78 (0,79-0,87) Cmax ↓ 0,85 (0,72-1,00) Этравирин AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) Cmin ↓ 0,65 (0,56-0,74) Cmax ↓ 0,63 (0,53-0,74) | Комбинацию этравирина 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 связанным и рифабутином нежелательными реакциями. Следует изучить информацию о применяемом бустированном ингибиторе протеазы, чтоб правильно скорректировать дозу рифбутина. |
| **БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ** | | |
| Диазепам | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что этравирин будет повышать концентрацию диазепама в плазме. | Следует рассмотреть альтернативу диазепаму. |
| **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ** | | |
| Дексаметазон (системно) | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что дексаметазон будет снижать концентрацию этравирина в плазме. | Дексаметазон (системно) следует применять с осторожностью или рассмотреть альтернативные препараты, особенно для длительного применения. |
| **ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Этинилэстрадиол 0,035 мг 1 раз в сутки Норэтиндрон 1 мг 1 раз в сутки | Этинилэстрадиол AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) Cmin ↔ 1,09 (1,01-1,18) Cmax ↑ 1,33 (1,21-1,46) Норэтиндрон AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) Cmin ↓ 0,78 (0,68-0,90) Cmax ↔ 1,05 (0,98-1,12) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а | Комбинация контрацептивов на основе эстрогенов и/или прогестерона и этравирин может применяться без коррекции доз. |
| **ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С** | | |
| Рибавирин | Взаимодействие не изучалось, но не ожидается лекарственных взаимодействий, учитывая почечный путь выведения рибавирина. | Комбинация этравирина и рибавирина может применяться без коррекции доз. |
| Даклатасвир | Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина и даклатасвира возможно снижение концентрации даклатасвира. | Совместное применение этравирина и даклатасвира не рекомендуется. |
| Элбасвир / гразопревир | Взаимодействие не изучалось. При совместном применении этравирина и комбинации элбасвир/гразопервир может снижаться концентрация элбасвира и гразопервира, приводя к снижению их терапевтического эффекта. | Совместное применение противопоказано. |
| **РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Препараты зверобоя *(Hypericum perforatum)* | Взаимодействие не изучалось. Предполагается, что препараты зверобоя буду снижать концентрацию этравирина в плазме. | Комбинация не рекомендуется. |
| **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы** | | |
| Аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки | Аторвастатин AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) Cmin н/о Cmax ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-гидрокси-аторвастатин AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) Cmin н/о Cmax ↑ 1,76 (1,60-1,94) Этравирин AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) Cmin ↔ 1,10 (1,02-1,19) Cmax ↔ 0,97 (0,93-1,02) | Комбинация этравирина 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 мжду правастатином и этравирином. Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами CYP3A4, и при совместном применении с этравирином конентрация этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может снижаться. Флувастатин и розувастатин метаболизируются CYP2C9и при совместном применении с этравирином концентрация указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме может повыситься. | Может потребоваться коррекция доз указанных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. |
| **БЛОКАТОРЫ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ** | | |
| Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки | Этравирин AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) Cmin н/о Cmax ↓ 0,94 (0,75-1,17) | Этравирин может применяться с блокатарами H2-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 иммунодепрессантами, т.к. при совместном применении с этравирином возможно изменение концентраций циклоспорина, сиролмуса и такролимуса в плазме. |
| **НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ** | | |
| Метадон в индивидуальной дозе, варьирующей от 60 мг до 130 мг 1 раз в сутки. | R(-) метадон AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) Cmin ↔ 1,10 (1,02-1,19) Cmax ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) метадон AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) Cmin ↔ 0,89 (0,81-0,98) Cmax ↔ 0,89 (0,83-0,97) Этравирин AUC ↔ а Cmin ↔ а Cmax ↔ а | По данным клинического статуса, во время и после совместного применения с этравирином, измененние дозв метадона не требовалось. |
| **ИНГИБИТОРЫ ФОСОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 (ФДЭ-5)** | | |
| Силденафил 50 мг однократно Тадалафил Варденафил | Силденафил AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) Cmin н/о Cmax ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-десметилсилденафил AUC ↓ 0,59 (0,52-0,75) Cmin н/о Cmax ↓ 0,75 (0,59-0,96) | При совместном применении ингибиторов ФЭД-5 и этравирина для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ингибитора ФЭД-5. |
| **АНТИАГРЕГАНТЫ** | | |
| Клопидогрел | По данным *in vitro*, этравирин ингибирует CYP2C19. Таким образом, этравирин может ингибировать трансформацию клопидогрела в его активный метаболит, ингибируя CYP2C19 *in vivo*. 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 | Этравирин AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) Cmin н/о Cmax ↑ 1,17 (0,96-1,43) | Этравирин может применяться с ингибиторами протонной помпы без коррекции доз. |
| **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА** | | |
| Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки | Пароксетин AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) Cmin ↓ 0,87 (0,75-1,02) Cmax ↔ 1,06 (0,95-1,20) Этравирин AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) Cmin ↔ 1,07 (0,98-1,17) Cmax ↔ 1,05 (0,96-1,15) | Этравирин может применяться с пароксетином без коррекции доз. |
| **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. ↑ - повышение ↓ - снижение ↔ - отсутствие изменений н/о – отсутствие данных a - сравнение основано на данных исторического контроля b – исследование проводилось с применением тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки. | | |

### 5.3.8. 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 этравирин 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: V901, A98G, L1001, КIОIЕ/Р, V1061, V179D/F, Y181C/VV 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 этравирин 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 лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой, 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 этравирин необходимо немедленно её отменить.

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

Пациентам, прекратившим терапию препаратом этравирин 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 этравирин 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 этравирин 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.

***Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С***

Следует соблюдать осторожность при применении препарата этравирин 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.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат этравирин оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Исследований влияния препарата этравирин 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.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этравирин является ННИОТ вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1. Этравирин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует РНК зависимую и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков этого фермента.

Этравирин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами эффективен при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1 у ранее не лечившихся пациентов и у пациентов, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной. Препарат эффективен при устойчивости штаммов ВИЧ-1 ко многим антиретровирусным препаратам, включая ННИОТ.

Для изучения этравирина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства этравирина.

Токсикологические исследования этравирина проводились на мышах, крысах, кроликах и собаках. При однократном пероральном применении этравирина в диапазоне доз до 1000 мг/кг у мышей и крыс не наблюдалось побочных действий. У собак в остром эксперименте с постепенной эскалацией дозы до 350 мг/кг/сутки также отсутствовали токсические эффекты этравирина. В хронических экспериментах у мышей, крыс, кроликов и собак этравирин не оказывал значимого влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную системы, ЦНС. Однако этравирин проявлял дозозависимое гепатотоксическое действие, которое носило более выраженный характер у грызунов. У собак гепатотоксичность этравирина проявлялась при более высоких дозах. Следует обратить внимание, что при применении этравирина у пациентов возможны нежелательные реакции со стороны печени.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих этравирин, в качестве средства для лечения ВИЧ-1 взрослых и детей с опытом предшествующей терапии была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность эбравирина в составе комбинированной высокоэффективной АРТ подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Ежедневный пероральный прием этравирина в составе схем АРТ, был эффективен в отношении снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии при использовании в составе комбинированной АРТ. Польза от применения этравирина продемонстрирована результатами двух основных регистрационных исследований – DUET 1 и DUET 2 (TMC125-C206 и TMC125-C216), в которых этравирин эффективно снижал вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом предшествующей терапии и вирусологической неудачей в анамнезе (≥ 1 мутации резистентности ННИОТ; анализ на 48, 96 неделе терапии). Вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) на 48 неделе достигнута у 60% пациентов, получавших этравирин, и 38%, получавших плацебо, на фоне базовой АРТ; у 71% и 46% пациентов, соответственно, вирусная нагрузка была менее 400 копий /мл; средний прирост CD4+ лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем – 96 клеток/мкл и 68 клеток/мкл, соответственно. По данным 96-недельного объединенного анализа, доля участников, поддерживающих вирусологическую супрессию (РНК ВИЧ <50 копий/мл), была значительно выше в группе этравирина по сравнению с плацебо (57% vs. 36%; p <0,0001), независимо от исходных характеристик включенных в исследование пациентов. В педиатрическом исследовании PIANO при включении в схему терапии этравирина на 48 неделе 57 из 101 (56%) участников достигли вирусологической супрессии (РНК ВИЧ <50 копий/мл, ITT-популяция). Вновь возникшая резистентность к ННИОТ была обнаружена у 18 из 30 (60%) детей без вирусологической супрессии в прошлом, среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C (n = 8).

Оригинальный препарат Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) характеризуется благоприятным профилем безопасности при применении у здоровых добровольцев (в фармакокинетических клинических исследованиях), а также в составе комбинированной АРТ у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей с 2 лет с опытом предшествующей терапии. Препарат Интеленс®, таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в целом, хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами препарата (показано в ключевых исследованиях DUET и на постмаркетинговом этапе) являются: головная боль, диарея, тошнота и сыпь (встречаются очень часто (≥1/10)); часто встречаются (≥1/100 – <1/10): тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов, гиперчувствительность к препарату, сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ЛПНП, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, анорексия, тревожность, бессонница, нарушения сна, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, амнезия, сонливость, нечёткость зрения, инфаркт миокарда, гипертензия, одышка при нагрузке, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови, повышение активности АЛТ/АСТ, ночная потливость, сухость кожи, пруриго, почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, утомляемость. СНЯ наблюдались редко (в 2,8% vs. 2,0% плацебо).

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций на лекарственные препараты у детей были сравнимы с таковыми у взрослых, за исключением сыпи, которая чаще наблюдалась у детей. Наиболее частыми побочными реакциями на лекарственные средства, по крайней мере у 2% детей, были сыпь и диарея. Сыпь (2 и более степени тяжести) наблюдалось у 15% детей. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной, макулярно-папулезного типа, возникала на второй неделе терапии. Сыпь была ограниченной и обычно разрешалась в течение 1 недели при продолжении терапии. Частота прекращения лечения из-за сыпи составила 4%. Сыпь, в том числе значительная (3 или 4 степени тяжести), и прекращение терапии чаще наблюдались у пациентов женского пола.

За время, прошедшее с момента регистрации препарата Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), в открытых источниках не появилось новых данных, изменивших представление о профиле его безопасности, в том числе, не было выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений, а полученные данные о частоте и характере нежелательных явлений хорошо согласуются с ранее опубликованными работами.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат этравирина (препарат Интеленс®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-ETR, таблетки, 100 мг и 200 мг, - воспроизведенный препарат этравирина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу основных вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату этравирина Интеленс® (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-ETR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Интеленс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 200 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты и 2,25 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 10:8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-ETR эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Интеленс®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата этравирина позволит снизить цену современной терапии ВИЧ-инфекции и повысить её доступность.

1. BCRP/ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) – мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортёр; продукт гена человека ABCG2 [↑](#footnote-ref-1)
2. Hammond KP, Wolfe P, Burton JR Jr, Predhomme JA, Ellis CM, Ray ML, Bushman LR, Kiser JJ. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jan 1;62(1):67-73. doi: 10.1097/QAI.0b013e318275da93. PMID: 23075915. [↑](#footnote-ref-2)